

TESIS DE DOCTORADO

**FLAPS CORNEALES EN FEMTO-LASIK
MIÓPICO:
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE 3
PLATAFORMAS DE LASER
FEMTOSEGUNDO**

D. Alberto Parafita Fernández

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

SANTIAGO DE COMPOSTELA

AÑO 2018





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

FLAPS CORNEALES EN FEMTO-LASIK MIÓPICO: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE 3 PLATAFORMAS DE LASER FEMTOSEGUNDO

D. Alberto Parafita Fernández

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, 5 de septiembre de 2018

D. Alberto Parafita Fernández



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

**FLAPS CORNEALES EN FEMTO-LASIK MIÓPICO: ESTUDIO COMPARATIVO
ENTRE 3 PLATAFORMAS DE LASER FEMTOSEGUNDO**

Prof. Dr. Miguel Ángel Teus Guezala, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, Madrid

Y

Dr. Javier González Pérez, Profesor Titular de Optometría de la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña.

INFORMAN:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D. **Alberto Parafita Fernández**, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 5 de septiembre de 2018

Prof. Dr. Miguel Ángel Teus Guezala
Director

Dr. Javier González Pérez
Director y Tutor





UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DE DOCTORADO
**FLAPS CORNEALES EN FEMTO-LASIK
MIÓPICO:
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE 3
PLATAFORMAS DE LASER
FEMTOSEGUNDO**

Alberto Parafita Fernández

Directores:

Prof. Miguel Ángel Teus Guezala, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.

Dr. Javier González Pérez, Profesor Titular de Optometría de la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña.

Tutor:

Dr. Javier González Pérez, Profesor Titular de Optometría de la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña.



El autor declara no tener conflictos de interés ni relaciones comerciales con los fabricantes ni equipos objeto de esta tesis doctoral.

El autor declara tener los permisos oportunos de los propietarios para la reproducción de imágenes de otras fuentes en el manuscrito.



A mis padres, por guiarme, pero dejándome volar.

Al Profesor Teus, por su generosidad.



*“La enseñanza debe ser tal que pueda recibirse como el mejor regalo
y no como una amarga obligación.”*

Albert Einstein



AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Miguel Ángel Teus Guezala, ya que para lograr un objetivo no basta con la intención, el interés y el esfuerzo, es necesaria una oportunidad. Por ello, gracias por brindarme la oportunidad de aprender con el fabuloso grupo que ha sabido formar. Lo que comenzaba como una rotación en el mes de febrero de mi tercer año de residencia, ha terminado siendo la tesis doctoral que el lector tiene en sus manos, y no hubiese sido posible sin la confianza, consejos, generosidad, paciencia, pasión por el trabajo y por la docencia del Profesor Teus.

A mis padres, porque hasta aquí el camino ha sido largo, lo han sabido entender, respetar y apoyar. Por el esfuerzo y sacrificio que hicisteis y hacéis por nosotros para que hoy podamos estar aquí. Todo es gracias a vosotros.

A mi hermano, por lo afortunado que soy teniéndote. No se puede tener un hermano mejor. A mi abuela Ángeles y a mi abuelo Pepe. No hay día que no me acuerde de ti.

A la Dra. Drake y al Dr. Paz, por esos primeros casos con el excímer. A los Dres Montse García y Juan Gros, a Alberto Roderó, Vanesa Blázquez, Gorka Lauzirika, Raquel Aranda, Isabel Rodríguez, Carmen Bouza y Cesar Villa. Gracias por vuestra fundamental ayuda para que esta tesis saliese adelante. A Juncal, Pascale, Isabel, Gema, y todo el personal de la Clínica Novovisión, por los meses de trabajo que compartimos durante mi estancia allí. No pude estar mejor. Al Dr. Laureano Álvarez-Rementería, por permitirme acceder a su clínica y colaborar con los grandes profesionales que tienen la fortuna de trabajar allí.

Al Dr. Javier González, por su amistad, ayuda, disponibilidad y guía en el desarrollo de esta tesis.

A mis compañeros y mentores del Hospital Provincial de Pontevedra, por sus ánimos y enseñanzas desde el inicio de la residencia, ya que todos los caminos tienen un inicio y ellos forman parte del mío.

A mis amigos, por estar siempre a mi lado.



RESUMEN

Dentro de las técnicas quirúrgicas para la corrección de defectos refractivo, el LASIK es el procedimiento que goza con mayor popularidad entre pacientes y cirujanos por su perfil de seguridad, confort y resultados visuales. Actualmente, el láser de femtosegundo permite el tallado de un flap más fino y predecible en cuanto a su grosor y morfología que los microqueratomos precursores.

Entre los dispositivos comercializados hay diferencias notables en las características de los láseres: la interfaz de contacto con el ojo del paciente (curvas o planas), la velocidad de aplicación (alta o baja frecuencia), la energía empleada (alta o baja energía) y los parámetros empleados por cada fabricante. Así, es posible que esas diferencias entre plataformas de láser de femtosegundo originen flaps diferentes.

Se realiza un estudio observacional, prospectivo en que se estudiarán pacientes consecutivos sometidos a femto-LASIK miópico. Los láseres de femtosegundo empleados en el estudio son los modelos iFS 150 kHz, LenSx y Wavelight FS200. El grosor objetivo es de 110 micrómetros en iFS y LenSx, y 120 micrómetros en FS200.

Dada la existencia de trabajos que demuestran cambios en el epitelio corneal tras cirugía LASIK, ha de tomarse en cuenta el carácter dinámico del flap corneal a la hora de estudiar cambios en su espesor. Por ello, realizamos múltiples medidas temporales.

Se analizarán imágenes de HD-OCT de córnea, a las 24 horas, a la semana, al mes y 3 meses de la intervención, midiendo el espesor del flap cada 500 micras (17 puntos), en un corte horizontal paracentral, desde la interfase a la película lagrimal.

Se estudiará la evolución del grosor del flap en el tiempo y su homogeneidad, así como la agudeza visual de los pacientes en cada visita. La eficacia a 3 meses de los distintos equipos será evaluada, teniendo en cuenta las refracciones obtenidas.

Se pretende realizar una evaluación la densidad óptica de la córnea mediante el análisis en escala de grises con el software Image J. Se estudiarán las diferencias en unidades de escala de grises (GSU) entre áreas del flap y del estroma residual inferior a este, así como su evolución en el tiempo, en los 2 mm centrales.

Se ha observado, en cuanto a la precisión del tallado, que IFS-150 kHz es el que presenta una menor desviación de su grosor objetivo, mientras que el LenSx, con interfaz curva, obtiene flaps de grosor mayor al deseado. Las diferencias, además, son más acusadas al principio del seguimiento que al final de este. El flap de IFS-150 kHz muestra un recrecimiento progresivo, coherente con lo publicado hasta la fecha, que en cambio no se observa en las otras dos plataformas LFS estudiadas. Además, resulta en un flap más homogéneo, mientras que las asimetrías son más evidentes en los flaps creados con LenSx, lo que vendría a evidenciar la mayor dificultad técnica del tallado corneal con conos de interfaz curva.

Estas diferencias pudieran ser debidas a la diferente presión de aplanación a la que trabaja cada equipo. IFS-150 kHz induce un aumento de presión mayor, mientras que LenSx, por ser un LFS dual, trabaja a baja presión para deformar la cornea lo menos posible. Esta baja presión pudiera no ser homogénea ya que el cono es de radio único y ha de adaptarse corneas de radios diferentes. FS200 también trabaja a menor presión que IFS-150 kHz, y la heterogeneidad del flap es mayor. Todo ello apoya la necesidad de presiones de aplanación elevadas para el correcto tallado del flap.

Al estudiar los cambios en el flap de cada laser por separado, vemos que los flaps de iFS-150 kHz presentan un patrón de recrecimiento que no se observa en FS200 ni LenSx. Se sugiere la posibilidad de que, por el hecho de trabajar a menor presión, FS200 y LenSx no faciliten la liberación de las burbujas de la interfase, de forma que las partículas generadas puedan impregnar los tejidos circundantes y/o favorecer la presencia de células y mediadores inflamatorios. En este escenario, el posible aumento de la presión oncótica en el estroma del

flap podría edematizar el mismo y engrosarlo en las primeras fases del postoperatorio, enmascarando el patrón de recrecimiento normal en FS200 y LenSx, que tendría lugar a la vez que se resuelve el edema del flap, de forma que paquimétricamente no se observan cambios significativos.

En cuanto a la densidad óptica del estroma corneal hay diferencias en el postoperatorio inmediato pues el estroma del flap de iFS-150kHz es significativamente menos denso que el de LenSx a las 24 horas y a la semana de la intervención. Esto es coherente con el posible edema que estaría teniendo lugar en el LFS de baja presión (LenSx) al inicio del seguimiento, responsable de esa mayor densidad. FS200 presenta unos cambios relativos semejantes a LenSx.

La agudeza visual sin corrección media obtenida por las tres plataformas LFS es comparable a la observada en la literatura, si bien FS200 presenta peores AV al inicio del seguimiento, coherente con la mayor densidad óptica inicial del flap observada en ese periodo de tiempo.

FS200 es el que menos cambios aberrométricos produce, mientras que LenSx es el que más. Por tanto, aunque ambos crean flaps más heterogéneos que iFS-150kHz, es posible que FS200 compense la irregularidad con el mayor grosor de flap, mientras que iFS-150 kHz obtenga el mejor balance calidad visual / riesgo pues aun tallando un flap más fino, es más homogéneo.



INDICE GENERAL

<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
1. La miopía como defecto refractivo	3
a. Epidemiología.....	3
b. Clasificación / Etiología.....	4
2. Anatomía y biomecánica corneal.....	6
a. Anatomía.....	6
i. Epitelio.....	7
ii. Capa de Bowman.....	8
iii. Estroma corneal.....	9
iv. Membrana de Descemet.....	11
v. Endotelio	12
vi. Inervación e irrigación corneal.....	13
b. Biomecánica corneal en cirugía refractiva corneal.....	14
3. Cirugía refractiva corneal para corrección de la miopía.....	18
a. Recuerdo histórico.....	18
i. Queratotomía radial.....	18
ii. Queratomileusis con criolato.....	18
iii. Queratomileusis sin congelación.....	19
iv. Querectomía lamelar automatizada.....	20
v. Epiqueratofaquia.....	20
b. Actualidad: Láser excimer y láser femtosegundo.....	20
i. PRK/ASA.....	22
ii. LASIK / FS-LASIK.....	27
iii. ReLex: FLEx / SMILE.....	31

4. Tallado de flaps corneales: del microqueratomo al femtosegundo.....	33
a. Porcentaje de tejido alterado: la importancia del flap.....	33
b. Medida del espesor del flap y limitaciones.....	36
c. LASIK con microqueratomo mecánico.....	39
i. Resultados refractivos.....	39
ii. Estudios previos del espesor del flap.....	41
iii. Complicaciones intraoperatorias asociadas al MK.....	44
d. Fundamentos del láser de femtosegundo (LFS)	45
i. Resultados refractivos.....	47
ii. Estudios previos del espesor del flap.....	48
iii. Complicaciones propias del LFS.....	49
5. Calidad óptica ocular: Aberrometría corneal.....	53
a. Medida de las aberraciones ópticas.....	53
b. Aberraciones de bajo y alto orden.....	59
c. Influencia de las aberraciones de alto orden en la cirugía refractiva corneal.....	61
d. Cambios aberrométricos inducidos por el flap: MK vs LFS.....	63
6. Densidad corneal y calidad óptica.....	64
a. Scattering y otros fenómenos.....	64
b. Métodos de estudio de la densidad óptica.....	66
c. Image J: software libre para análisis de imagen.....	68
<u>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	71
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	75
1. Criterios generales de inclusión/exclusión.....	77
2. Examen preoperatorio.....	77
3. Caracterización de la población en estudio.....	78
4. Análisis estadístico.....	79
5. Técnica quirúrgica.....	81
6. Seguimiento postoperatorio.....	82

7. Método de medida del espesor del flap.....	83
8. Medida de la densidad óptica con Image J.....	85
9. Medida de la variación de aberraciones ópticas.....	87
10. Láseres de femtosegundo empleados: características y settings.....	87
a. iFS-150 kHz.....	87
b. LenSx.....	89
c. FS200.....	90

RESULTADOS..... 93

1. Índices de seguridad, eficacia y resultados refractivos finales.....	95
2. Evolución de AVSC al día, semana, mes y 3 meses.....	101
3. Evolución del espesor del flap, comparación entre LFS.....	103
Predictibilidad / Precisión.....	103
Evolución:	104
a. Espesor central del flap (ECF).....	104
b. Espesor central medio (ECM).....	107
c. Espesor medio del flap (EMF).....	111
d. Espesor de flap máximo.....	114
e. Espesor de flap mínimo.....	115
Homogeneidad.....	116
f. Diferencia de espesor en puntos simétricos.....	116
g. Rango intraflap.....	119
h. Desviación estándar del espesor del flap.....	122
4. Evolución del espesor del flap intragrupo.....	123
a. iFS-150 kHz.....	123
b. LenSx.....	124
c. FS200.....	125
5. Densidad óptica en Unidades de Escala de Grises.....	126
6. Aberraciones de alto orden inducidas.....	129

DISCUSIÓN..... 133

1. Evolución del espesor del flap.....	135
2. Evolución del espesor de flap intragrupo.....	141
3. Evolución de la densidad óptica estromal.....	145

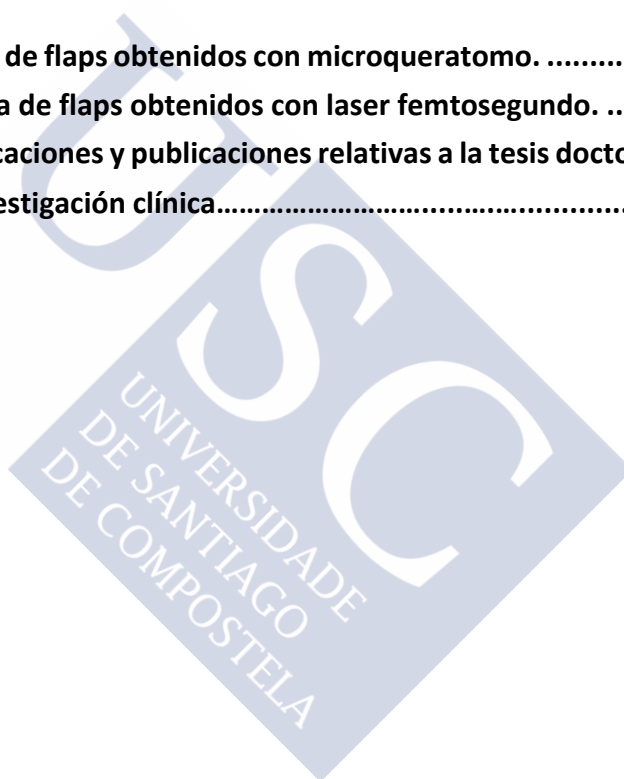
4. Evolución de AVSC.....	146
5. Aberraciones de alto orden inducidas.....	148
6. Índices de eficacia, seguridad y resultados refractivos.	151

<u>CONCLUSIONES</u>	155
----------------------------------	------------

<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	159
----------------------------------	------------

<u>ANEXOS</u>	189
----------------------------	------------

ANEXO I: Revisión bibliográfica de flaps obtenidos con microqueratomo.	191
ANEXO II: Revisión bibliográfica de flaps obtenidos con laser femtosegundo.	201
ANEXO III: Relación de comunicaciones y publicaciones relativas a la tesis doctoral.....	209
ANEXO IV: Comité ético de investigación clínica.....	213



INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Fig 1. Efecto biomecánico de la ablación central (miópica). (Tomado de Monografía SECOIR, 2013. Biomecánica y arquitectura corneal ⁷⁵).	17
Fig 2. Centrado del marcador en pupila. Se rellena con etanol al 20%, en contacto con el epitelio.	25
Fig 3. Con una hemosteta se elimina la mayor parte del etanol antes de retirar el marcador. El resto se lava con BSS, tras lo que se secan los bordes del flap epitelial.	25
Fig 4. Un cuchillito tipo Crescent permite levantar el epitelio desde el borde delimitado y replegarlo en una bisagra a las 12 horas.	25
Fig 5. Tras la ablación, se aplica MMC 0.02%.	25
Fig 6. Seguidamente se lava con abundante BSS y se reposiciona el flap epitelial.	25
Fig 7. Una lente de contacto terapéutica se aplica finalizada la intervención.	25
Fig 8. Aplicación del anillo de succión.	29
Fig 9. Acoplamiento del cono.	29
Fig 10. Disección del plano corneal tallado con LFS y elevación del flap con espátula.	29
Fig 11. Plegado del flap sobre su bisagra y aplicación del láser excímer.	29
Fig 12. Lavado copioso con BSS del lecho estromal.	29
Fig 13. Reposición del flap con la cánula de irrigación.	29
Fig 14. Planchado del flap con hemosteta húmeda.	29
Fig 15. Secado de los bordes del flap.	29
Fig 16. iFS-150 kHz: pocket (obtenido de Kanellopoulos J, 2013 ²⁹⁶).	51
Fig 17. FS200: túnel para liberar gas (obtenido de Kanellopoulos J, 2013 ²⁹⁶).	51
Fig 18. LenSx: tallado de mayor diámetro que el propio flap para liberar gas.	51
Fig 19. Representación del rainbowglare. (Tomado de Bamba et al. 2009 ³⁰²).	52
Fig 20. Disco de Scheiner. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003 ³⁰⁸).	54
Fig 21. Aberrómetro de Smirnov. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003 ³⁰⁸).	55
Fig 22. Aberroscopio de Tschernig. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003 ³⁰⁸).	55
Fig 23. Esquema del montaje empleado por Liang para medir las aberraciones oculares. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003 ³⁰⁸).	56
Fig 24. Ejemplo de imagen formada en el plano CCD del sensor HS. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003 ³⁰⁸).	56
Fig 25. Ondas en fase y fuera de fase. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003 ³⁰⁸).	57

Fig 26. Aberración del frente de onda. Los rayos formadores de imagen no convergen en único punto. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003 ³⁰⁸).	58
Fig 27. Disposición piramidal de los módulos de Zernike (Pentacam, Oculus, Wetzlar, Alemania).	59
Fig 28. Irregularidad corneal causante de aberraciones. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003 ³⁰⁸).	62
Fig 29. Corrección de la irregularidad mediante ablación guiada por frente de onda (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003 ³⁰⁸).	62
Fig 30. Fenómenos ópticos.	65
Fig 31. Flap de iFS-150kHz medido con OCT Spectralis.	84
Fig 32. Flap de LenSx medido con OCT Spectralis.	84
Fig 33. Flap de FS200 medido con OCT Cirrus-HD.	84
Fig 34. Imagen de LenSx, obtenido con OCT-SA Spectralis. Dividido en sectores de 2mm, en el central se delimita el área correspondiente al estroma en flap y en RSB.	86
Fig 35. Laser iFS-150kHz (derecha), cono y anillo de succión (izquierda arriba) y acoplados (izquierda abajo). (Cortesía Clínica Novovisión, Madrid).	88
Fig 36. Laser LenSx (derecha), cono y sistema de succión (izquierda arriba), lente de contacto auxiliar (izquierda abajo). (Cortesía Clínica Rementería, Madrid).	89
Fig 37. Laser FS200 (derecha), conos de succión y aplanación por separado (arriba izquierda) y acoplados (abajo izquierda) donde se observan las dos vías de vacío. (Cortesía Clínica Rementería, Madrid).	90
Fig 38. MAVC en iFS-150kHz a los 3 meses.	96
Fig 39. Ganancia y pérdida de líneas de AV en iFS-150kHz.	96
Fig 40. MAVC en LenSx a los 3 meses.	97
Fig 41. Ganancia y pérdida de líneas de AV en LenSx.	97
Fig 42. MAVC en FS200 a los 3 meses.	98
Fig 43. Ganancia y pérdida de líneas de AV en FS200.	98
Fig 44. Cambio global de líneas de MAVC.	99
Fig 45. Evolución agudeza visual media sin corrección (escala decimal).	102
Fig 46. Evolución agudeza visual media sin corrección (escala logarítmica).	103
Fig 47. Gráfica precisión.	104
Fig 48. Grafica ECF 24h.	105
Fig 49. Grafica ECF 1 semana.	106
Fig 50. Grafica ECF 1 mes.	106
Fig 51. Grafica ECF 3 meses.	107
Fig 52. Evolución del espesor central medio (ECM).	107

Fig 53. Grafica ECM 24h.	109
Fig 54. Grafica ECM 1 semana.	109
Fig 55. Grafica ECM 1 mes.	110
Fig 56. Grafica ECM 3 meses.	110
Fig 57. Evolución del espesor medio del flap (EMF).	111
Fig 58. Grafica EMF 24 horas.	112
Fig 59. Grafica EMF 1 semana.	112
Fig 60. Grafica EMF 1 mes.	113
Fig 61. Grafica EMF 3 meses.	113
Fig 62. Grafica espesor máximo del flap.	114
Fig 63. Grafica espesor mínimo del flap.	115
Fig 64. Diferencia en puntos simétricos (a 2 mm del centro).	116
Fig 65. Diferencia en puntos simétricos (a 3 mm del centro).	117
Fig 66. Rango de espesor intraflap.	119
Fig 67. Rango 24h.	120
Fig 68. Rango 1 semana.	120
Fig 69. Rango 1 mes.	121
Fig 70. Rango 3 meses.	121
Fig 71. Desviación estándar del espesor medio del flap.	122
Fig 72. Evolución densidad óptica iFS-150kHz y LenSx.	127
Fig 73. Evolución densidad óptica FS200.	129
Fig 74. Enmascaramiento del recrecimiento de flap por el edema transitorio.	142
Fig 75. Diferente morfología entre flap creado con LFS y mecánico. (Tomado de Monografía SECOIR, 2013. Biomecánica y arquitectura corneal ⁷⁵).	149

TABLAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes.	81
Tabla 2. Parámetros de trabajo de las diferentes plataformas LFS empleada.	91
Tabla 3. Índices de eficacia y seguridad.	96
Tabla 4. Resultados refractivos al final del seguimiento.	101
Tabla 5. Asimetría en iFS-150 kHz (plano, alta presión) vs LenSx (curvo, baja presión).	118
Tabla 6. Evolución espesor central medio iFS-150 kHz.	123
Tabla 7. Evolución espesor medio del flap iFS-150 kHz.	123
Tabla 8. Evolución rango del espesor del flap iFS-150 kHz.	123
Tabla 9. Evolución espesor central medio LenSx.	124
Tabla 10. Evolución espesor medio del flap LenSx.	124
Tabla 11. Evolución rango del espesor del flap LenSx.	124
Tabla 12. Evolución espesor central medio FS200.	125
Tabla 13. Evolución espesor medio del flap FS200.	125
Tabla 14. Evolución rango del grosor del flap FS200.	125
Tabla 15. Comparación densidad óptica IFS-150 kHz vs LenSx.	126
Tabla 16. Evolución temporal iFS-150 kHz.	128
Tabla 17. Evolución temporal LenSx.	128
Tabla 18. Evolución temporal FS200.	128
Tabla 19. HOAs preoperatorias.	129
Tabla 20. HOAs postoperatorias.	130
Tabla 21. Cambio HOAs.	130
Tabla 22. Cambio HOAs para el mismo rango miópico en iFS-150 kHz y LenSx.	132

INDICE DE ABREVIATURAS

AAO	Academia Americana de Oftalmología
ASA	Ablación avanzada de superficie
AV	Agudeza visual
AVCC	Agudeza visual con corrección
AVSC	Agudeza visual sin corrección
BMU	Biomicroscopía ultrasónica
BSS	Solución salina balanceada
cols.	Colaboradores
CRF	Factor de resistencia corneal
DLK	Queratitis lamelar difusa
ECC	Espesor corneal central
ECF	Espesor central del flap
ECM	Espesor central medio
EMF	Espesor medio del flap
EE	Equivalente esférico
FLACS	Cirugía de catarata asistida con femtoláser
fig.	Figura
GSU	Gray Scale Units
HC	Histéresis corneal
HOAs	Aberraciones de alto orden
HS	Hartmann-Shack
IL-1	Interleukina 1
kHz	Kilohercios
LASEK	Queratectomía subepitelial asistida por láser excímer (Laser Assisted Subepithelial keratectomy)
LASIK	Queratomileusis in situ con láser excímer (Laser In Situ Keratomileusis)
LC	Lentes de contacto
LFS	Láser de femtosegundo
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
MHz	Megahercios
min	Minutos
MK	Microqueratomo
MMC	Mitomicina C
nJ	Nanojulios

OBL	Capa opaca de burbujas transitorias
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OCT-SA	Tomografía de coherencia óptica del segmento anterior
OR	Odds ratio
ORA	Analizador de respuesta ocular
PIO	Presión intraocular
PRK	Queratectomía fotorrefractiva (Photorefractive Keratectomy)
PTA	Porcentaje de tejido alterado
PTK	Queratectomía fototerapéutica
RMS	Raíz cuadrada del error cuadrático medio (Root Mean Square)
RSB	Lecho estromal residual (Residual Stromal Bed)
s.	Segundos
SMILE	Extracción de lentículo por mínima incisión (Small Incision Lenticule Extraction)
TGF- β	Factor beta de crecimiento tumoral
TLSS	Síndrome de fotosensibilidad transitorio
TNF- α	Factor alfa de necrosis tumoral
T-CAT	Ablación personalizada guiada por topografía
UHF-US	Ultra high frequency ultrasound
VHF-US	Ultrasonidos de muy alta frecuencia
WFO	Ablaciones optimizadas por frente de onda
μ J	Microjulios
μ m	Micra o micrómetro







INTRODUCCIÓN



1. La miopía como defecto refractivo

La miopía es un defecto refractivo conocido desde la antigüedad. Del griego "my" (guiñar, cerrar el ojo), "ops" (vista) y el sufijo -ia (cualidad), debemos el término a Galeno, que observó que el miope mejoraba su visión estrechando su hendidura palpebral remedando un efecto estenopeico.

El ojo miope mal compensado ve mal los objetos que se encuentran más allá de su punto remoto. Con la acomodación relajada, los rayos paralelos provenientes del infinito convergen en un punto anterior a la retina, lo que conforma una imagen sobre la misma que consta de círculos de difusión producidos por un haz divergente tras cruzarse los rayos en el punto de convergencia en el humor vítreo. Así, es fácil comprender que el ojo miope posee una potencia refractiva excesiva (por ello se corrige con lentes negativas) para su longitud axial, lo cual se debe a una excesiva longitud axial (miopía axial) o bien a una potencia dióptrica excesiva de la córnea o cristalino (miopía refractiva o de curvatura).

a. Epidemiología

La miopía es la alteración más común del ojo humano. Su prevalencia está aumentando y se estima que afecta a 1600 millones de personas en el mundo. La prevalencia es muy variable en la población según la edad, país, sexo, raza, etnia, ocupación y otros factores. Aunque no es fácil obtener datos concluyentes, hay ciertos datos disponibles. En EEUU afecta a la visión de casi el 33% de la población, y en algunas poblaciones asiáticas alcanzan proporciones entre el 85-90% de la población adulta afectada¹. Varios factores se han asociado con mayor prevalencia de miopía, siendo más frecuente en personas con alto nivel educativo, alto CI y asiáticos. En cambio, las actividades al aire libre parecen prevenir la progresión de la miopía^{2,3}. Se han propuesto varias teorías para explicar esta asociación: podría ser que los niños más inteligentes tuviesen preferencia por actividades que favoreciesen el desarrollo de miopía, o bien, que la miopía les hiciese tener una mayor querencia por la lectura y el estudio, haciéndoles más inteligentes.

Así como en las poblaciones occidentales la prevalencia de miopía es menor del 5% en niños, en las comunidades asiáticas la prevalencia alcanza al 29% de los menores de 7 años⁴. Estas cifras resultan preocupantes, por lo que hay trabajos con diferentes intervenciones orientadas a prevenir la progresión de la miopía en la edad infantil. Los resultados más prometedores se han encontrado con el uso tópico de atropina a baja concentración (0.01%), ya que ofrece un buen perfil riesgo-beneficio y parece lograr una reducción significativa en la progresión de la miopía⁵. La ortoqueratología parece también frenar la elongación axial del ojo miope, si bien la queratitis infecciosa es un riesgo real^{6,7,8}. Las lentes de contacto (LC) con desenfoque periférico pueden tener un papel también en el control de la miopía y su desarrollo ayudar a comprender la fisiología del crecimiento ocular⁴.

b. Clasificación / Etiología

La etiología de la miopía sigue sin estar clara a día de hoy. Como en la mayoría de los caracteres del individuo, el desarrollo refractivo está influenciado por factores genéticos y medioambientales¹. Al nacimiento, la mayoría de los niños son hipermétropes, circunstancia que se mantiene hasta aproximadamente los 7 años de edad. A partir de este momento, por mecanismos desconocidos, la mayoría de los ojos evolucionan hacia un estado emetrópico como parte de su desarrollo normal. En el miope, sin embargo, no se detiene este proceso e incluso se acelera.

Se han implicado varios genes en el desarrollo de la miopía, sugiriendo un origen poligénico para miopías leves, mientras que los casos severos pueden seguir un modelo de herencia monogénico. Se han postulado múltiples teorías ambientales según las cuales la actividad visual cercana es la causa de la miopía, llegando incluso a proponer que lentes de corrección negativas para la corrección de la miopía conducen a la progresión⁹ y lentes positivas a la regresión. Apoyando estas teorías, en 1973, Young propuso un modelo animal donde primates criados en laboratorio desarrollaron más la miopía que los criados en campo abierto¹⁰. Esta línea es apoyada por los hallazgos más recientes antes comentados. En esta

misma línea, Grosvenor y Goss¹¹ evaluaron el papel que podría jugar la adaptación de gafas bifocales en el control de la miopía.

Se puede clasificar la miopía atendiendo a diferentes características¹². Anatómicamente, la debida a una longitud axial desproporcionadamente larga para el poder refractivo del ojo se denomina miopía axial. Si en cambio es la potencia refractiva del ojo la que es mayor de lo óptimo para esa longitud axial normal, estamos ante una miopía refractiva. La consideraremos de curvatura si disminuye el radio de curvatura de alguna de las superficies refractivas del ojo, de índice si alguno de los índices de refracción de los medios oculares cambia (típicamente la mayor densidad del núcleo del cristalino en la catarata nuclear) y de cámara anterior si permaneciendo el resto de los factores constantes, disminuye la profundidad de cámara anterior, desplazando el diafragma iris-cristalino anteriormente (efusión uveal, desprendimiento coroideo...). Según las características de la población¹², hablaremos de miopía fisiológica cuando todos los componentes refractivos del ojo se encuentren dentro del rango normal poblacional, y será patológica cuando la longitud axial supere los valores normales poblacionales y se acompañen de patología retiniana típica. Este tipo de miopía también se conoce como degenerativa o maligna, acompañándose de degeneración progresiva del segmento posterior del ojo. Atendiendo a la edad de aparición, la congénita está presente desde el nacimiento, durando toda la vida del sujeto; la juvenil aparece entre los 6 años y la adolescencia, y suele aumentar hasta los 20 años; y la miopía de la edad adulta aparece en mayores de 20 años.

Cuando el estímulo visual no es suficiente para provocar acomodación, la acomodación tiende a un estado de reposo de aproximadamente +0.7 D (correspondiente al tono del músculo ciliar). Esta acomodación tónica crea un estado de pseudomiopía en el ojo que se llama miopía acomodativa. Este fenómeno se produce bajo ciertas circunstancias y desaparecen al cesar dichas condiciones. Son ejemplos de ello la miopía nocturna, la miopía instrumental, la miopía de campo vacío/espacio abierto o el espasmo del músculo ciliar.

La miopía nocturna es un efecto descubierto por los astrónomos en el siglo XVIII, que precisaban en sus observaciones nocturnas una compensación óptica que no era necesaria durante el día. Es debida a las condiciones de baja iluminación y alcanza valores en torno a -1.00 D. Está influenciada por el aumento de aberración esférica asociado al aumento del diámetro pupilar, por la falta de detalle en las imágenes (peor estímulo visual para la acomodación) y por la aberración cromática, ya que en visión escotópica la sensibilidad del ojo es máxima alrededor de 510 nm (cian). Este último fenómeno se denomina desplazamiento de Purkinje e induce -0.35 D (aprox.).

La miopía instrumental la presentan algunos individuos con tendencia natural a acomodar al usar instrumentos ópticos. La miopía de campo vacío o de espacio abierto se produce en condiciones fotópicas, cuando se observa una escena con escasos detalles que estimulen la acomodación, por ejemplo, en los vuelos en avión. Su valor es el de la acomodación tónica. Por último, la pseudomiopía por espasmo ciliar se debe a excesiva respuesta acomodativa, puede eliminarse con la instilación de colirios ciclopléjicos y medirse clínicamente.

2. Anatomía y biomecánica corneal

a. Anatomía

De forma convexa y ovalada, con un diámetro horizontal medio de 11-12 mm y vertical de 9-11 mm, la córnea es la estructura transparente más anterior del ojo. Es prolata, siendo su curvatura mayor en el centro que en la periferia¹³. El espesor corneal central (ECC) medio es de 535 μm en la raza blanca¹⁴, 548 μm en la población española¹⁵, y aumenta progresivamente hasta las 700 μm de espesor en la córnea periférica. La cara anterior de la córnea, con la película lagrimal, es la principal lente del ojo, responsable del 60-70% del poder dióptrico, siendo el resto debido al poder del cristalino¹⁶. La cara posterior, en contacto con el humor acuoso, tiene un papel más limitado en el aspecto refractivo.

La córnea consta de 5 capas, 3 de ellas celulares (epitelio, estroma y endotelio) y 2 interfases (capa de Bowman y membrana de Descemet) separando las anteriores.

i. Epitelio

Es la primera capa de las 5 que conforman la córnea. Se trata de un epitelio escamoso, estratificado y no queratinizado. Su espesor es de 40-50 μm en la córnea central¹³, aumentando progresivamente desde el centro a la córnea periférica¹⁷. El epitelio corneal presenta 3 tipos de células: las células escamosas o superficiales, las células alares o intermedias y las células basales. Las células escamosas son células planas, hexagonales, unidas fuertemente mediante desmosomas, formando una barrera anatómica frente a sustancias y agentes extracelulares. Estas células superficiales presentan microvellosidades y glicoproteínas en su cara superficial, que permiten la adherencia de la capa mucínica de la lágrima a la córnea. Las células alares o intermedias son células poligonales con abundantes interdigitaciones y desmosomas entre sí, dispuestas en dos o tres capas de células, confiriendo estabilidad mecánica al epitelio. Las células basales forman una sola capa de unas 20 μm de altura¹³ y se mantienen unidas mediante uniones gap y zonulae adherens. Son poligonales, siendo la cara superficial redondeada y la basal se adhiere a la lámina basal subyacente mediante hemidesmosomas. Las células basales presentan actividad mitótica y proceden de las células madre pluripotenciales (stem-cell) del epitelio basal limbar^{18,19}. El recambio epitelial es un proceso dinámico, y se estima que cada célula epitelial se renueva en 7 días. Thoft y Friend²⁰ postularon la hipótesis X-Y-Z para explicar el proceso de renovación epitelial. Según esto, el recambio se produce por tres mecanismos conjuntos: primero, las stem-cell limbares originan células amplificadoras transitorias y estas a su vez células basales diferenciadas que migran centrípetamente sobre la superficie corneal. Tras ello, las células basales se multiplican y originan las células alares que avanzan hacia la superficie corneal donde por último se produce la descamación de las células superficiales. La película lagrimal juega un papel fundamental en este proceso, aportando factores de crecimiento necesarios para el mantenimiento, proliferación y reparación del epitelio²¹.

Entre las células basales del epitelio se encuentran linfocitos y células de Langerhans, cuya función es la presentación de antígenos. Su densidad es mayor en la periferia que en el centro de la córnea (98 ± 8 células/mm² vs 34 ± 3 células/mm²), y gracias a la microscopía confocal se visualizan en distintos estados de madurez, como células anchas con múltiples prolongaciones dendríticas o bien como células más pequeñas sin dendritas²².

Bajo la capa de células epiteliales basales está la lámina basal o membrana basal, producida por las propias células basales, que consta de una lámina lúcida de 20-25 nm de espesor y una lámina densa de unos 48 nm de grosor. Está formada por colágeno tipo IV, fibronectina, laminina, fibrina y antígeno penfigoide ampolloso²³ y se atraviesa por fibrillas de anclaje, que permiten la adherencia del epitelio al estroma, con la colaboración de los hemidesmosomas de la cara basal de las células epiteliales basales.

En el contexto de la cirugía refractiva corneal, el epitelio sufre cambios en función de la modificación realizada sobre el estroma corneal con el láser excimer. Se ha visto que como respuesta a ablaciones miópicas, y de forma proporcional a ellas, el epitelio corneal sufre una hiperplasia central, en la zona de ablación, y se adelgaza periféricamente^{24,25}. Análogamente, en córneas con queratocono se ha observado un adelgazamiento epitelial en la zona de la ectasia^{26,27}. Estas observaciones ponen de manifiesto la acción regularizadora de la superficie ocular que realiza el epitelio.

ii. Capa de Bowman

Es una capa acelular de 10-15 μ m de espesor que se encuentra bajo la membrana basal epitelial¹⁷. Se compone fundamentalmente por fibras estriadas de colágeno tipo I, distribuidas de forma aleatoria en medio de una matriz amorfa²⁸. La cara más superficial de la capa de Bowman, la lámina reticular, es atravesada por las fibrillas de anclaje, de colágeno tipo VII, que adhieren las células basales epiteliales al estroma corneal mediante las placas de anclaje en las que finalizan, formadas por colágeno tipo IV y VII²⁹. El límite posterior de la capa de

Bowman no se encuentra bien definido, ya que las fibras de colágeno de la capa de Bowman se entremezclan con las del estroma, lo que explica la cohesión entre Bowman y estroma.

La capa de Bowman se identifica como una estructura hiperreflectante en microscopía confocal, en la que se pueden localizar las fibras nerviosas del plexo sub-basal³⁰. En lo relativo a la cirugía refractiva sustractiva corneal, las técnicas de ablación de superficie eliminan esta capa, mientras que en la extracción de un lentículo intraestromal (SMILE) la capa de Bowman sufre cambios (pliegues) secundarios a la manipulación necesaria para la disección del lentículo³¹.

iii. Estroma corneal

La siguiente capa corneal es el estroma, que constituye aproximadamente el 80-85% del espesor corneal. Es un tejido conectivo denso, constituido principalmente por fibras de colágeno y matriz extracelular, dentro de la que se encuentran los queratocitos.

El estroma corneal consta de 200 a 250 lamelas que se extienden hasta las fibrillas esclerales del limbo. Las lamelas están formadas por agrupaciones de fibrillas colágenas, que no son más que fibras de colágeno compactadas. Altamente interrelacionadas entre sí, las lamelas en las capas más anteriores de la córnea se disponen oblicuamente a la superficie corneal, entrecruzadas, y muchas se insertan en la capa de Bowman. En los dos tercios posteriores, en cambio, se ordenan ortogonalmente de limbo a limbo y paralelas a la superficie corneal^{32,33,34}. Esta diferente disposición parece responsable de la mayor resistencia de las capas anteriores del estroma, manteniendo la curvatura corneal. Además, aunque las lamelas centrales tienden a distribuirse ortogonalmente, las lamelas periféricas están desorganizadas e incluso algunas transcurren paralelas al limbo, aunque sin llegar a formar una estructura anular³⁵.

El principal componente de las fibras de colágeno es el colágeno tipo I, aunque en el estroma también se ha detectado colágeno tipo III y V, que asociadas a las fibrillas de colágeno controlan su diámetro y uniformidad, y colágeno tipo VI asociado a la matriz interfibrilar³⁶.

La matriz extracelular se compone principalmente por proteoglicanos, que son núcleos proteicos unidos covalentemente a cadenas de glicosaminoglicanos. Son los responsables de mantener constantes las distancias entre fibrillas y de proporcionar la gran hidrofilia del estroma corneal. El queratán-sulfato es el glicosaminoglicano más abundante, predominando en regiones posteriores y centrales, mientras que el dermatán-sulfato, el segundo más habitual en la córnea, es más abundante en regiones anteriores y periféricas³⁶. Ambos proteoglicanos se unen a las fibrillas de colágeno. El queratán-sulfato es más hidrofílico, lo que justifica la diferente dinámica de hidratación corneal según la profundidad³⁷. En menor cantidad, hay condroitina (centro), condroitín-sulfato (periferia y limbo) y ácido hialurónico, sin unirse a las fibrillas de colágeno.

El queratocito es la célula predominante en el estroma. Son células grandes, planas, de aspecto estrellado, núcleo grande y citoplasma escaso; que emiten finos procesos que permiten la comunicación entre sí. La mayor densidad queratocitaria se alcanza bajo la capa de Bowman (hasta 800 células/mm²) disminuyendo de forma progresiva a medida que se profundiza en el estroma (hasta aproximadamente 65 células/mm²)^{38,39}. Berlau y cols.⁴⁰ apuntaron un matiz al respecto de la densidad queratocitaria. Observaron que, aunque sin llegar a alcanzar los valores subepiteliales, la densidad aumentaría nuevamente justo antes de la membrana de Descemet.

Los queratocitos son los garantes del remodelado estromal, pudiendo verse extremos de fibrillas de colágeno sintetizándose en los compartimentos extracelulares de sus procesos. Así, tras cualquier agresión corneal, la respuesta inicial es una apoptosis de queratocitos³² seguida de la migración y proliferación de los queratocitos circundantes para repoblar la zona y su diferenciación hacia miofibroblastos³². A la vez, estos miofibroblastos forman colágeno y

matriz extracelular de novo, generando un tejido más denso y desorganizado⁴¹, favoreciendo una menor transparencia corneal^{41,42,43}.

En el estroma normal, también hay una pequeña cantidad de leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y macrófagos entre las lamelas estromales. Por último, hay fibras nerviosas procedentes del plexo corneal profundo en el estroma anterior y medio. Estas fibras, de mayor grosor que las encontradas en el plexo nervioso sub-basal, se encuentran frecuentemente aisladas, pudiendo verse en ocasiones sus bifurcaciones en forma de Y; suelen medir entre 8 y 20 μm y no son habituales en el estroma profundo⁴⁴.

En la cirugía refractiva corneal, esta activación de los queratocitos es causante de la opacidad conocida como haze corneal. Se debe a la proliferación y diferenciación de queratocitos hacia miofibroblastos, especialmente en las ablaciones de superficie. La aplicación de mitomicina C (MMC) tras la ablación con láser excimer ha demostrado, con su acción antimitótica, reducir este fenómeno de forma eficaz y segura⁴⁵. Se ha visto una cierta reorganización de la población celular estromal tras la aplicación de MMC en la ablación de superficie, con un descenso en la población del estroma anterior compensada inicialmente con un incremento celular en capas profundas⁴⁶, pero que tiende a normalizarse con el tiempo, alcanzando a los 3 años de la cirugía valores de densidad queratocitaria media semejantes a controles sanos⁴⁷.

iv. Membrana de Descemet

Es una estructura acelular⁴⁸ al igual que la capa de Bowman, pero a diferencia de ésta, carece de plexo nervioso. Se trata de una lámina basal de unas 10 μm de espesor producida por el endotelio corneal. Consta de 3 capas: una muy fina y sin bandas justo bajo la matriz del estroma corneal, luego la capa anterior con bandas (porción fetal), y por último la capa posterior sin bandas (que se forma tras el nacimiento).

La primera capa de la membrana de Descemet es fibrinogranular (sin bandas) y se compone de colágenos de tipo V y VI. En la cara estromal hay una región de fibras de colágeno orientadas de modo aleatorio, y algunas penetran en esta capa, lo que explica la facilidad para disecar la Descemet del estroma suprayacente. La capa anterior con bandas consta principalmente de colágeno tipo IV, aunque también se encuentra tipo VIII. Tiene esa apariencia gracias a unas redes triangulares bidimensionales alineadas de forma que los nodos en los vértices de los triángulos se presentan al corte como bandas. La capa posterior, sin bandas, se compone de colágenos tipo III y IV. Se desarrolla después del nacimiento y su aspecto es fibrinogranular. Cuando la célula endotelial es sometida a un estímulo, sea inflamatorio o traumático, se produce un exceso de lámina basal anormal (con colágeno tipo I), engrosando la membrana de Descemet⁴⁹.

Harminder Dua ha descrito, en el contexto de la disección predescemética en la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), la posible existencia de una capa predescemética, denominada capa de Dua⁵⁰, de aproximadamente 10 μm de espesor, que consta de 5-8 lamelas de colágeno dispuestas en ausencia de queratocitos. Su posible influencia sobre la biomecánica corneal no está establecida.

v. Endotelio

La última capa corneal, en contacto con el humor acuoso, es el endotelio. Consta de una monocapa de células planas hexagonales, cuya cara basal (en contacto con la membrana de Descemet) es lisa, mientras que la cara apical (en contacto con el acuoso) presenta microvellosidades y puede verse con frecuencia un único cilio, relacionado con la posición intracelular del centriolo, y de función desconocida⁴⁹. Las paredes laterales de las células endoteliales adyacentes presentan interdigitaciones y múltiples complejos de unión (formados por zonulae occludens, uniones gap y desmosomas)⁴⁹, lo que limita el paso de líquidos. En cambio, a nivel apical las uniones no son tan fuertes, permitiendo el paso de líquidos y moléculas. Las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP-asa de las membranas laterales son las responsables de mantener la transparencia y regular la hidratación corneal.

Las células endoteliales son las de menor actividad proliferativa de la córnea, aunque algunos estudios en laboratorio demuestran que mantienen cierta capacidad mitótica⁵¹. In vivo, estas células se encuentran detenidas en fase G1 del ciclo celular, por los altos niveles de TGF- β 2 presentes en el humor acuoso⁵¹, un mecanismo de inhibición por contacto⁵² y a través de la regulación de distintos factores inhibidores de la fase G1⁵³. La densidad celular es máxima al nacimiento (3500-4000 células/mm²), y disminuye hasta las 2500-3000 cels/mm² en el adulto¹³. Durante el envejecimiento se produce una pérdida fisiológica de células endoteliales estimada en un 0.5-0.6% anual^{54,55,56,57}. Este fenómeno ocurre tanto en el centro como en la periferia corneal⁵⁸. Para compensar esa progresiva pérdida de células, las células vecinas son capaces de expandirse recubriendo las zonas vacías. Así, acontece un aumento de la variabilidad en la morfología celular (polimorfismo) y un aumento del tamaño (polimegatismo)⁵⁹.

vi. Inervación e irrigación corneal

La sensibilidad corneal es conducida por la primera rama (oftálmica) del nervio trigémino, fundamentalmente a través de los nervios ciliares largos y cortos, que discurren por el espacio supracoroideo, forman un plexo perilábico y de él parten 60-70 ramas que penetran radialmente por el tercio medio del estroma corneal. Las fibras nerviosas pierden la vaina de mielina 0.5-2 mm después de sobrepasar el limbo corneal continuando después como axones transparentes. Se dividen en otros más pequeños y giran 90° (perpendiculares a la superficie), perforan la capa de Bowman, y giran 90° de nuevo disponiéndose paralelas a la superficie, avanzando entre la capa de Bowman y la basal del epitelio corneal. Se forma así el llamado plexo sub-basal, cuyas últimas divisiones emiten las terminaciones nerviosas finales que emergen hacia las distintas capas del epitelio corneal^{60,61}. Con aproximadamente 10000 terminaciones nerviosas libres por mm², el epitelio corneal es una de las estructuras más ricamente inervadas del organismo. La córnea también presenta inervación de tipo autónoma, habiéndose identificado fibras simpáticas y receptores colinérgicos muscarínicos en las células epiteliales¹³, aunque su función no está clara.

Aunque la córnea es un tejido avascular para conservar su transparencia, precisa nutrientes presentes en el torrente sanguíneo para preservar su correcto funcionamiento. Estos nutrientes llegan a la córnea desde pequeños vasos en la periferia corneal, ramas de las arterias facial y oftálmica, sea disueltos en el humor acuoso o en la película lagrimal¹³.

La sensibilidad corneal ha sido ampliamente estudiada mediante los llamados estesiómetros. En los años 50, los primeros estudios realizados con el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet describieron la sensibilidad corneal y los cambios con la edad^{62,63}. Se descubrió que dicho estesiómetro solamente permitía evaluar la respuesta corneal al estímulo de las fibras mecano-sensitivas, lo cual era un estudio grosero sabiendo que la córnea presenta, además de mecano-nociceptores, receptores químicos polimodales y receptores térmicos. Así, Belmonte y cols.⁶⁴ desarrollaron un estesiómetro de gas, de no-contacto, que permitía evaluar de forma más precisa la respuesta de la córnea ante un estímulo mecánico, irritante químico o un pulso de aire frío o caliente⁶⁵. El ojo seco tras cirugía refractiva está relacionado con la sensibilidad mediada por estos últimos receptores térmicos, ya que la inflamación postoperatoria incrementa la actividad de los receptores de frío, cambiando su excitabilidad y evocando sensación de sequedad ocular⁶⁶.

b. Biomecánica corneal en cirugía refractiva corneal

Si describimos la córnea como un material, puede decirse que es un compuesto, pues sus propiedades derivan de la interacción del colágeno y la matriz extracelular, y también que es anisotrópico, pues la magnitud de sus propiedades no es la misma en todas las direcciones. Por su naturaleza compleja, y la estructura tridimensional de las fibras de colágeno, se comporta como un viscoelástico no lineal, que al someterse a fuerzas externas sufre una deformación reversible y transitoria mientras actúa dicha fuerza deformadora.

Entonces, puede definirse la viscoelasticidad corneal como la capacidad de la córnea para absorber parte de la energía que actúa sobre ella. Esta viscoelasticidad confiere a la

córnea múltiples propiedades³², siendo una de ellas la histéresis corneal (HC). La HC es una medida de la distensibilidad de la córnea y consiste en que la deformidad que sufre la córnea al someterla a una fuerza es distinta cuando el cuerpo es deformado y cuando recupera su forma original, es decir, absorbe parte de la energía que ha actuado sobre ella. La relajación de esfuerzos es otra propiedad de la córnea que describe su capacidad para relajarse sin variar de longitud cuando se ve sometida a una tensión, de forma mantenida, durante un tiempo determinado. Si la tensión se mantiene de forma prolongada (como la presión intraocular), la respuesta será una elongación tiempo-dependiente, propiedad conocida como fluencia. Por último, la resistencia al cizallamiento es la resistencia al deslizamiento de las lamelas corneales subyacentes de la córnea, gracias a las interacciones corneales, descritas anteriormente, entre ellas.

Entre otros instrumentos, el Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York, Estados Unidos)⁶⁷ permite el estudio in vivo del comportamiento viscoelástico de la córnea. Mediante un sistema electro-óptico, el ORA hace dos medidas: la presión de aplanamiento interna (la presión necesaria para que un chorro de aire a alta velocidad aplane la córnea central, antes de que adquiera forma levemente cóncava) y la presión de aplanamiento externa (la presión de aire que permite que la córnea pase de cóncava a aplanarse nuevamente, previo a la recuperación de su forma inicial). Por sus propiedades viscoelásticas, concretamente la capacidad de absorber parte de la energía que se aplica sobre la córnea, la presión de aplanamiento externa es menor que la presión de aplanamiento interna, siendo la diferencia entre ambas el valor de la HC. Además, el ORA aporta el factor de resistencia corneal (CRF) que es indicador de la resistencia global del tejido corneal, aporta un valor de presión intraocular (PIO) medida con Goldmann y un valor de la presión intraocular compensada a la córnea. De forma semejante, Corvis-ST combina el estudio de la biomecánica corneal con la tonometría de aire, y se está empleando en estudios recientes sobre cirugía refractiva corneal^{68,69,70}.

La topografía corneal es el reflejo de la biomecánica corneal. Múltiples índices queratométricos (asimetría S-I, KISA%, KPI...), desarrollados por distintos fabricantes de

topógrafos, buscaban distinguir la córnea normal de la biomecánicamente patológica (queratocono, degeneración marginal pelúcida...), pero el reto de distinguir la córnea aparentemente normal pero débil (formas frustres de queratocono) sigue presente. Así, nuevos índices tomográficos, teniendo en cuenta la paquimetría en toda la córnea, buscan orientar al cirujano refractivo en la selección de la técnica más adecuada para cada paciente^{71,72}.

Las técnicas refractivas sustractivas corneales (LASIK – Laser in situ keratomileusis, PRK – Queratectomía fotorrefractiva, LASEK – Laser Assisted Subepithelial Keratectomy y SMILE – Small Incision Lenticule Extraction) pueden alterar la biomecánica corneal por sustracción de tejido. Cynthia Roberts⁷³ explica que en la cirugía refractiva corneal no solo cambia la porción de tejido tratada, sino que se altera el resto de los tejidos corneales. Al modificar la tensión en el centro de la córnea tras una ablación miópica con láser excimer, se contraen el resto de las bandas corneales, aumentando el espesor periférico, tal como se intuye en la figura 1.

A mayor profundidad de la ablación central, mayor será el cambio periférico. Este cambio es debido a que disminuye la resistencia local a la hidratación y la matriz extracelular embebida en agua. Este fenómeno es el responsable de un aumento del efecto en una ablación miópica, minimiza el efecto de una ablación hipermetrópica e induce hipermetropía tras la realización de una queratectomía fototerapéutica (PTK)⁷⁴. Se entiende entonces que la eficiencia de la ablación con láser excimer es variable según su ubicación, pues al ser mayor el ángulo de incidencia del excimer en la córnea periférica la energía por unidad de superficie corneal disminuye, disminuyendo la eficiencia ablativa y la profundidad de la ablación⁷⁵.

La cirugía LASIK debilita la córnea, lo que se traduce en un descenso significativo de la HC y del CRF tras la cirugía cuando se aplica sobre córneas sanas^{76,77}. Este cambio es mayor en la primera semana tras la cirugía, estabilizándose tras tres meses y recuperando parcialmente sus propiedades, aunque sin alcanzar los valores preoperatorios. Teóricamente, el procedimiento SMILE mantiene una mayor estabilidad biomecánica postoperatoria que las

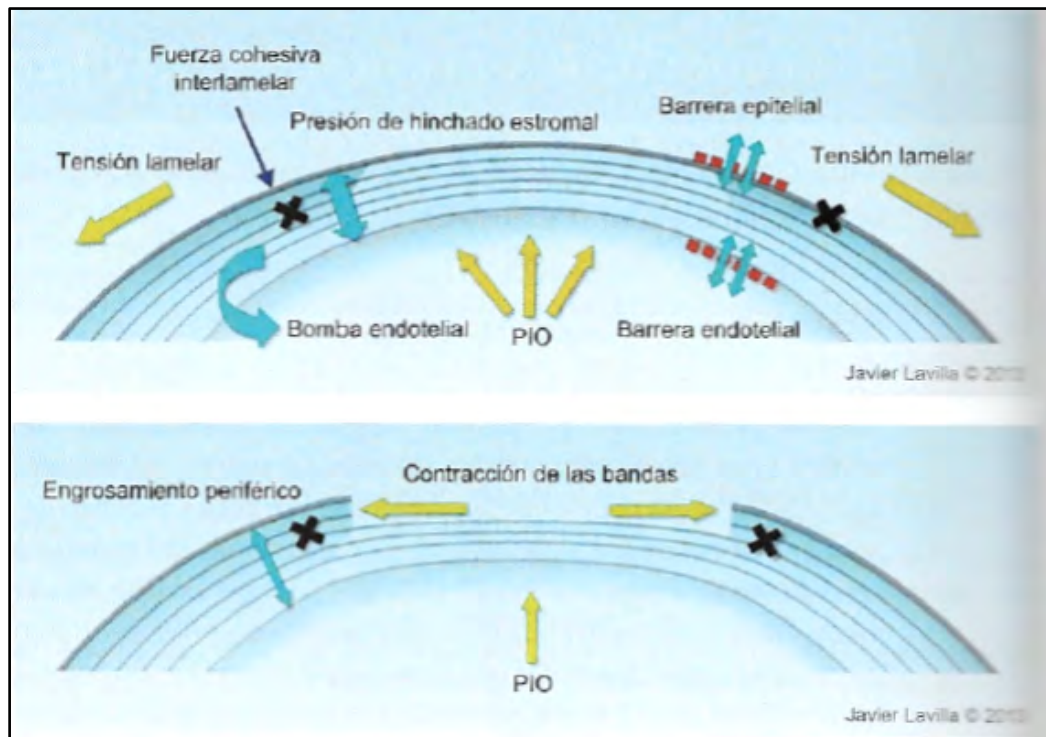


Figura 1. Efecto biomecánico de la ablación central (miópica). (Tomado de Monografía SECOIR, *Biomecánica y arquitectura corneal*, 2014⁷⁵)

técnicas basadas en laser excimer (LASIK, LASEK y PRK, por este orden) al evitar la creación del colgajo o flap corneal y, por tanto, un menor riesgo de ectasia. No obstante, Agca y cols.⁷⁸ no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de HC y CRF tras SMILE y FS-LASIK, y las primeras ectasias post-SMILE ya han sido publicadas⁷⁹, en relación con topografías sospechosas sugestivas de una cierta inestabilidad corneal, que igualmente se afectan aún con la extracción en estroma profundo del lentículo corneal.

El cambio biomecánico no es únicamente debido al descenso del espesor corneal, si no que la misma creación del flap corneal produce una reducción de los valores de HC y CRF, por ello la cirugía LASIK altera más las propiedades biomecánicas que los tratamientos de superficie⁸⁰, y un flap predecible es por tanto fundamental para la conservación de las propiedades biomecánicas de la córnea.

3. Cirugía refractiva corneal para corrección de la miopía.

a. Recuerdo histórico

i. Queratotomía radial

Uno de los primeros intentos de modelar la córnea sana para corregir defectos refractivos vino a través de la cirugía incisional. Sato describe en 1953 su técnica de queratotomía radial para la corrección de la miopía mediante incisiones corneales radiales en la córnea⁸¹. Consistía en la realización de las mencionadas incisiones con un cuchillete de diamante micrométrico, haciéndolo al menos al 90% del espesor corneal, de forma que se induce un aplanamiento de la zona óptica central que reduce el equivalente esférico (EE) miópico. Svyatoslav Fyodorov hizo popular esta técnica en la década de los 70 y 80, pero se vio desplazada por su limitada predictibilidad y la aparición del láser excimer. El estudio PERK (Prospective Evaluation of Radial Keratotomy) encontró que el 64% de los pacientes intervenidos con esta técnica se encontraban a ± 1.0 D para la emetropía a los 5 años de la intervención⁸², observándose esta baja predictibilidad especialmente en miopías moderadas y altas, siendo las complicaciones más frecuentes tanto la hipo- como la hipercorrección. Además, entre un 17% y un 43% de los pacientes pueden evolucionar hacia la hipermetropía a lo largo del tiempo^{82,83}, y otras complicaciones como los deslumbramientos, fluctuación diurna de la visión^{83,84,85}, astigmatismo irregular e incluso microperforaciones corneales intraoperatorias o tras traumatismo contuso⁸⁶, ectasias secundarias⁸⁷ o edema corneal bulloso⁸⁸.

ii. Queratomileusis con criolato

A diferencia de la cirugía incisional, que debilitaba la córnea en determinadas zonas para modificar su curvatura, la cirugía refractiva lamelar pretende corregir el defecto refractivo alterando el estroma corneal mediante adición o sustracción de tejido. En 1949, José I. Barraquer describe que la adición o sustracción de tejido podría alterar el poder

refractivo del ojo⁸⁹. Dio en nombrar a esta técnica queratomileusis, del griego “keras” (córnea) y “smileusis” (esculpido).

La técnica primitiva de Barraquer, la queratomileusis con criolato, consistía en obtener un colgajo corneal libre de la mitad anterior de la córnea, mediante disección lamelar con un microqueratomo (MK) manual, y a continuación extraer estroma del lecho (queratomileusis in situ) o del colgajo lamelar (queratomileusis) para modelar la curvatura corneal. Con el criolato se esculpía el disco corneal previamente congelado, y a continuación ese disco era calentado con una solución salina balanceada (BSS) a 37°C y suturado en su posición original en la córnea^{90,91}.

Este procedimiento era poco reproducible, con gran incidencia de complicaciones, sobre todo relacionadas con el manejo del MK y la congelación del lentículo. Además, resultaba poco predecible en sus resultados, con una regresión progresiva y astigmatismo irregular asociados con cierta frecuencia, así como cicatrices corneales y ectasias secundarias, por lo que fue abandonada.

iii. Queratomileusis sin congelación

También conocida como queratoplastia refractiva lamelar, la queratomileusis sin criolato consiste en la obtención de un lentículo corneal lamelar anterior, con el MK, tras fijar el anillo de succión en el limbo⁹². A continuación, se fijaba el lentículo mediante succión de su lado epitelial y el tallado refractivo se realiza con el MK sobre el estroma central del lentículo, tras lo que se repone y sutura sobre el lecho residual.

Aunque lograba resultados más estables que la técnica con criolato, seguía siendo poco predecible, con el 23% de ojos en ± 1.0 D para la emetropía. El astigmatismo irregular seguía siendo un problema frecuente, y más del 15% de los ojos perdían dos o más líneas de agudeza visual (AV)^{93,94}.

iv. Queratectomía lamelar automatizada

Precursora del LASIK, la queratectomía lamelar automatizada pretendía evitar las complicaciones derivadas de la creación y esculpido del disco corneal. Se empleaba un MK para tallar una lamela o flap corneal que permanecía unida al resto de la córnea por un extremo (bisagra). Para corregir la miopía, se hacía un segundo paso de MK para extraer del lecho un lentículo refractivo, semejante al del actual SMILE⁹⁵. Aunque a día de hoy se mantiene ese tallado del flap con una bisagra, los resultados refractivos del tallado eran poco predecibles y presentaba frecuentes complicaciones^{96,97}.

v. Epiqueratofaquia

Basándose igualmente en tallar un lentículo corneal para modificar el poder dióptrico de la córnea, pero tratando de eliminar las dificultades de la disección lamelar y el esculpido de la queratomileusis, la epiqueratofaquia⁹⁸ consiste en colocar un lentículo obtenido de una córnea de donante cadáver sobre la córnea desepitelizada del paciente. Seguidamente la reepitelización de la córnea del paciente recubrirá el injerto. Se intentó esta técnica para corrección de la afaquia pediátrica⁹⁹, queratocono¹⁰⁰ y miopía¹⁰¹. Las complicaciones de esta técnica vinieron de la mano de la dificultad para la reepitelización del injerto, y en consecuencia mayor incidencia de infección y necrosis del lentículo. Además, el astigmatismo irregular era frecuente y los resultados refractivos muy impredecibles, con solo el 59% de ojos en ± 3.0 D para la emetropía, siendo muy frecuentes tanto la hipo- como la hipercorrección, lo que unido al importante porcentaje de pacientes que perdían líneas de mejor agudeza visual corregida (MAVC), llevaron al abandono de la técnica.

b. Actualidad: Láser excimer y láser femtosegundo

Se trata del avance más significativo en la cirugía refractiva. En 1983 se publicó por primera vez¹⁰² la aplicación de un láser excimer (excited dimer) de fluoruro de argón a la longitud de onda de 193 nm sobre la córnea, que libera fotones de alta energía provocando

la rotura de las uniones inter e intramoleculares de la superficie corneal ablacionada. Las moléculas liberadas son expelidas a alta velocidad¹⁰³, sin que se produzca disrupción del tejido circundante ni daño térmico tisular¹⁰⁴. La cirugía ablativa se apoya en el concepto de que pequeñas cantidades de tejido retirado de la superficie anterior de la córnea, con el patrón adecuado, puede producir un cambio significativo en el poder refractivo de la misma. De esta forma, se consigue corregir miopía ablacionando tejido de la córnea central, aplanándola; la hipermetropía, eliminando tejido en periferia media corneal siguiendo un patrón anular, debilitando e incurvando la córnea; y el astigmatismo, tallando un óvalo de tejido corneal en el eje necesario.

Puede liberarse el láser sobre la superficie corneal para producir el tallado adecuado por distintos métodos, que han ido evolucionando con cada nueva generación de equipos. Primero se utilizó el láser de haz ancho¹⁰⁵, en el que un diafragma, a través del cual pasa el láser, condiciona el área de laser que incide en la córnea de forma simultánea en toda el área a tratar. Este tipo de aplicación presentaba dificultades en la corrección de defectos complejos, y mínimas irregularidades en la energía del frente del láser pueden provocar astigmatismo irregular. Por otra parte, tras un tratamiento miópico con haz ancho, a pesar de la aparente uniformidad de la energía aplicada, con cierta frecuencia se encontraban islas centrales en las topografías postquirúrgicas, que son áreas de mayor potencia dióptrica en el centro corneal^{106,107}.

El láser de barrido¹⁰⁵ es la segunda forma de aplicar el láser excimer sobre la superficie corneal. Estos láseres, mediante una pequeña hendidura móvil, aplican el haz de láser barriendo la superficie corneal y variando su longitud y orientación. De este modo, se logran ablaciones más regulares que permiten corregir defectos refractivos más complejos. Una evolución de los láseres de barrido son los que usan el llamado “spot o punto flotante” (“flying spot”), donde el láser se aplica en forma de un haz de pequeño diámetro (de 0.7 a 2 mm) que, siguiendo un patrón predeterminado o semialeatorizado, se mueve rápidamente sobre la córnea gracias a unos espejos galvanométricos. Presentan la gran ventaja de tener una mayor flexibilidad para tallar patrones de ablación más complejos¹⁰⁸, de modo que se puedan

introducir aberraciones esféricas, que procuren mantener la forma prolata fisiológica de la córnea para conseguir una mejor calidad visual induciendo menos aberración esférica, y ablaciones guiadas por aberrometría¹⁰⁵. Se evitan así los patrones topográficos irregulares mencionados con anterioridad, propios de los láseres de haz ancho, obteniendo una topografía postoperatoria más regular, con mayor zona óptica efectiva y con un cambio en la curvatura corneal semejante al perfil esférico de la córnea, más progresivo y fisiológico¹⁰⁹. El inconveniente teórico de los láseres de barrido es que, si no está la córnea perfectamente alineada, pudiera realizarse una ablación irregular¹¹⁰. Para solventar estas dificultades, se han desarrollado los sistemas de seguimiento o rastreo ocular (“eye tracking”) que desplazan el impacto en microsegundos¹¹¹ para mantener el perfil de ablación regular^{112,113}.

i. PRK / ASA

En los primeros ensayos clínicos con el láser excimer para cirugía sustractiva corneal se aplicaba el láser directamente sobre la superficie corneal, habiendo eliminado previamente tan solo el epitelio, técnica conocida como queratectomía fotorrefractiva (PRK)^{114,115}. El epitelio se elimina mediante raspado mecánico o directamente con el láser (PRK transepitelial). El láser excimer se aplica sobre la capa de Bowman para ablacinar el estroma anterior y se deja el área tratada desnuda para que reepitelice. Mientras que la córnea reepiteliza, el paciente puede padecer un dolor más o menos intenso¹¹⁶, que puede tratarse con antiinflamatorios no esteroideos tópicos, LC terapéutica y analgesia oral. El riesgo de infección, debido al epitelio ulcerado, es mayor que en otras técnicas, pero aun así es bajo (0,2%)¹¹⁷.

Los primeros tratamientos empleaban áreas relativamente pequeñas (4-5 mm)^{118,119} buscando realizar una ablación menos profunda y reducir la cicatrización estromal, pero zonas ópticas pequeñas causaban dificultades para la visión nocturna¹²⁰. El aumento del diámetro de la zona óptica tratada permitió disminuir la incidencia de problemas de visión nocturna y alcanzar resultados refractivos más predecibles^{121,122,123}. Estas zonas ópticas mayores limitaban la posibilidad de tratar alta miopía, pues una ablación más profunda causa mayor

reacción cicatricial, aumentando el riesgo de pérdida de transparencia corneal (“haze”) y regresión refractiva^{118,124-126}.

En los últimos años, dada la mayor modificación de la córnea en la cirugía LASIK, las complicaciones asociadas al flap, las paquimetrías finas y las topografías preoperatorias sospechosas han renovado el interés por la cirugía refractiva corneal con ablación de superficie, intentando aprovechar las ventajas de la PRK (libre de las complicaciones del flap) pero tratando de evitar sus inconvenientes (haze, dolor postoperatorio y lenta recuperación visual) mediante la creación y posterior reposición de un flap epitelial. Surgen así los procedimientos avanzados de ablación de superficie (ASA) que engloban dos variantes quirúrgicas: la queratectomía subepitelial asistida por láser (LASEK), donde tras la aplicación de etanol diluido (al 20%) se crea un flap epitelial que se repone tras la ablación, y el epipolis-LASIK (epi-LASIK), donde un MK mecánico con una cuchilla roma crea el flap epitelial. Comparando ambos procedimientos ASA, Teus y cols.¹²⁷ encontraron que la técnica LASEK proporciona una recuperación visual más rápida y unos índices de eficacia, seguridad y predictibilidad mejores que el epi-LASIK.

Entonces, la técnica LASEK consiste en desepitelizar la superficie corneal, pero conservando un flap epitelial que, finalizada la ablación con láser, se repone sobre la superficie corneal¹²⁸. Ayudándose de un marcador cilíndrico de 7 a 9 mm de diámetro, una dilución de etanol al 18-20% se aplica sobre el epitelio durante 20-40 s. (fig. 2), tras lo cual el epitelio y la membrana basal se separan de la capa de Bowman subyacente. El etanol rompe los hemidesmosomas que mantienen unido el epitelio a la membrana basal y la Bowman. Concretamente, a nivel de la membrana basal epitelial separa la lámina densa de la lámina lúcida^{128,129}. La técnica habitual de nuestro grupo consiste en separar el borde del flap epitelial demarcado (fig. 3) con la ayuda de una cuchilla tipo Crescent y con dicha cuchilla se repliega la capa epitelial^{128,130}, dejándola unida por una bisagra superior (fig. 4). La ablación con el láser se realiza sobre la capa de Bowman y el estroma anterior. Una vez finalizada la ablación, se aplica MMC 0.02% (fig. 5), se irriga copiosamente el lecho estromal y, con la misma cánula de irrigación¹²⁸ se recoloca el flap epitelial cubriendo toda el área ablacionada (fig. 6). Se deja colocada una lente de contacto (LC) terapéutica¹³¹ hasta que finalice la reepitelización (fig. 7).

La respuesta cicatricial en los procedimientos ASA es mayor que en LASIK, pues dañan el epitelio, la membrana basal epitelial, la capa de Bowman y parte del estroma anterior. Se ha descrito⁴¹ mediante el estudio de córneas postmortem con microscopía confocal, histología e inmunofluorescencia, que tras PRK la córnea desarrolla una cicatriz fibrótica hiper celular localizada en el área ablacionada. Esto se corresponde con un aumento de la densidad queratocitaria, con presencia de miofibroblastos y de una matriz extracelular densa con abundante colágeno tipo III en el estroma anterior, provocando pérdida de transparencia corneal (haze) debida a la existencia de ese denso tejido desorganizado⁴¹. Esta mayor cicatrización estromal es debida a la ausencia de membrana de Bowman. Durante la reepitelización, los queratocitos estromales se exponen a citoquinas epiteliales, como la IL-1 y el TNF- α entre otras^{132,133,134}, que causan su apoptosis^{132,135,136,137}. Posteriormente, otros queratocitos proliferan y migran para repoblar la zona afectada^{138,139,140}, apareciendo queratocitos activados y células inflamatorias¹⁴¹. A continuación, mediadores como el TGF- β inducen la diferenciación de esos queratocitos activos hacia miofibroblastos^{32,142,143}. Su implicación en la remodelación corneal, tanto produciendo colágeno y matriz extracelular como enzimas (colagenasas y metaloproteasas), los convierten en protagonistas de la regresión refractiva post-quirúrgica^{32,144}, y de la aparición del haze, por la mayor dispersión de luz (scattering) que generan^{41,43}. Además, tras la ablación del tejido estromal, la nueva matriz extracelular formada es más desorganizada y densa⁴¹, favoreciendo la formación del haze. Cerrada la lesión epitelial, finaliza la cascada inflamatoria, desaparece la influencia de las citoquinas y progresivamente disminuye el número de miofibroblastos¹⁴⁵.

Un hito en la reducción del haze postoperatorio ha sido la aplicación intraoperatoria de MMC^{45,146}. La MMC es un agente alquilante que, tras su activación por reductasas en las células¹⁴⁷, provoca la formación de uniones covalentes con las cadenas del ADN impidiendo así su síntesis y, por tanto, la mitosis celular. Actúa con mayor efecto sobre las células con elevada tasa de mitosis.



Figura 2. Centrado del marcador en la pupila. Se rellena con etanol al 20%, en contacto con el epitelio.

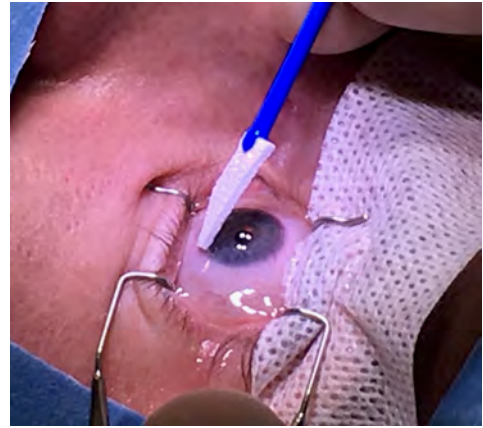


Figura 3. Con una hemosteta se elimina la mayor parte del etanol antes de retirar el marcador, se lava con BSS y se secan los bordes del flap epitelial.

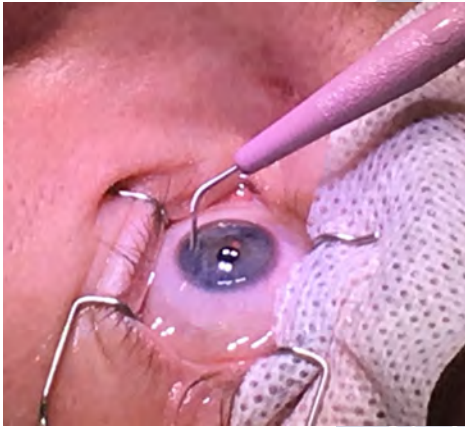


Figura 4. Un cuchillito tipo Crescent permite levantar el epitelio desde el borde delimitado y replugarlo en una bisagra a las 12 horas.



Figura 5. Tras la ablación, se aplica MMC 0.02%.

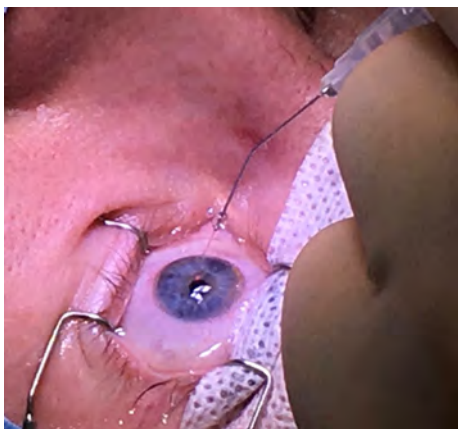


Figura 6. Seguidamente se lava con abundante BSS y se reposiciona el flap epitelial.



Figura 7. Finalizada la intervención se aplica una LC terapéutica.

Se ha observado que tras la aplicación de MMC sobre el estroma ablacionado, en las primeras horas hay una mayor tasa de apoptosis de queratocitos¹⁴⁸. Tras 24 horas, menor repoblación queratocitaria que en ausencia de MMC. A las 4 semanas, una menor densidad queratocitaria y de miofibroblastos, y en consecuencia menor depósito de colágeno y matriz extracelular¹⁴⁸. Al no formarse esa matriz densa y desorganizada, resulta en una menor pérdida de transparencia corneal tras ASA en modelos animales¹⁴⁹, y en córneas humanas in vitro¹⁵⁰.

Las ablaciones en superficie se han mostrado eficaces en el tratamiento de la miopía baja y moderada, con una cierta tendencia a la hipercorrección durante los primeros 3 meses post-cirugía (proporcional a la ablación miópica realizada), seguida de una regresión que la compensa¹⁵¹ y en algunos casos implica una verdadera regresión miópica durante los primeros 3 a 6 meses tras la cirugía^{118,152}.

Taneri y cols.¹³⁰ revisaron en 2004 los trabajos publicados hasta entonces sobre LASEK (sin MMC). Observaron un índice de seguridad de 1 y un índice de eficacia a 6 meses de 0.76, 0.89 y 1.02 en los tres trabajos que proporcionaban datos a los 6 meses. Un 83% de los casos finalizaban el seguimiento con una refracción residual a ± 0.50 D de la refracción deseada y un 98.4% entre ± 1.00 D. En cuanto a la regresión (porcentaje de casos con variación de ± 1.00 D o más en un intervalo de tiempo determinado -recomendado 6 meses-) solo se encontró en un estudio¹⁵³, con un 8% de regresión asociada a la aparición de haze.

El grado de regresión miópica es proporcional a la ablación realizada, de modo que la predictibilidad tras el tratamiento de miopías bajas es mayor que después del de moderadas y altas^{118,124,125,126}. El uso de la MMC intraoperatoria hizo mejorar los resultados de la ablación de superficie para miopías moderadas y altas. Chen y cols.¹⁵⁴ revisaron en 2011 los estudios publicados sobre ablación de superficie, encontrando que esta técnica con la aplicación de MMC intraoperatoria obtiene mejores resultados visuales y refractivos, con menor incidencia de haze, que sin MMC en miopía moderada y alta. En cambio, la influencia en el haze y en la

regresión es mínima cuando se tratan defectos refractivos miópicos bajos¹⁵⁵, lo cual apoya el uso opcional de MMC en estos casos.

A largo plazo, la estabilidad refractiva con cirugía de superficie (PRK) tras 12^{156,157} y 15 años¹⁵⁸ muestra una variación mínima que entra dentro de los cambios esperables y normales por la edad. En córneas finas, con ECC medio preoperatorio de 481 μm , De Benito-Llopis y cols.¹⁵⁹ encontraron a los 10 años de seguimiento que la técnica es eficaz y segura a largo plazo, sin cambios tardíos en la AVCC conseguida inicialmente. Además, ninguno de los pacientes con córnea fina revisados hasta los 10 años desarrolló ectasia corneal, haze tardío ni otras complicaciones. Un ensayo prospectivo a 20 años¹⁶⁰ tras PRK ha encontrado un aumento significativo del EE entre 1 y 20 años tras la cirugía, sobre todo en pacientes menores de 40 años (-0.92D vs -0.08D) en el momento de la intervención y mujeres (-0.69 D vs -0.26 D), con un incremento significativo en la longitud axial sin cambio en el poder refractivo corneal. El procedimiento ha demostrado ser seguro a largo plazo y con mejoría en la MAVC y la transparencia corneal con el tiempo.

ii. LASIK / FS-LASIK

El LASIK o Femtosecond-LASIK (FS-LASIK) es el procedimiento de cirugía refractiva más empleado en la actualidad. Consiste en realizar un corte lamelar corneal con un MK mecánico o con un láser de femtosegundo (LFS) para crear un lentículo estromal o flap, corregir el defecto refractivo mediante la aplicación del láser excimer en el estroma expuesto y, por último, recolocar el flap sobre el área ablacionada^{161,162,163,164}.

Bajo anestesia tópica, se realizan unas marcas asimétricas (circulares o lineales) sobre la córnea con violeta de genciana. Dichas marcas permitirán comprobar el correcto posicionamiento del flap al final de la cirugía y, en el peor de los casos, si se hubiese realizado un corte completo sin bisagra, reposicionar el flap libre. Se aplica el anillo de succión y, una vez lograda una presión predeterminada sobre el globo ocular, el MK se acopla y desliza creando un flap de epitelio y estroma con bisagra superior, nasal o temporal. Actualmente,

con los modernos LFS, no son imprescindibles las marcas. Según el dispositivo empleado, un sistema de vacío (activo o pasivo) que succiona el globo lo fija (fig. 8), tras ello el cono de aplanación se acopla al anillo de succión (fig. 9) (en algunos instrumentos el propio cono incorpora el anillo) y se aplica el tratamiento LFS en la córnea para el tallado del flap. Tallado el flap, el resto del procedimiento es común a ambas técnicas. Con una espátula se levanta (en el caso del LFS precisa de la disección oportuna siguiendo el plano de burbujas creado) el flap plegándolo sobre la bisagra (fig.10), el lecho estromal se seca homogéneamente con una hemosteta y se procede a la ablación con el láser excimer (fig. 11). Terminada la ablación, se irriga el lecho estromal con BSS (fig. 12) y con la misma cánula de irrigación, se reposiciona el flap (fig. 13). A continuación, una hemosteta humedecida se desliza sobre el flap para que éste quede perfectamente estirado (fig. 14) y, finalmente con otra hemosteta se secan los bordes del flap (fig. 15) para comprobar la alineación del flap con las marcas corneales inicialmente realizadas.

A pesar de obtenerse resultados refractivos y visuales satisfactorios con LASIK¹⁶⁵, aun siendo baja la incidencia de infección¹⁶⁶, las complicaciones asociadas al uso de MKs mecánicos^{167,168} han auspiciado el desarrollo de nuevos queratomos que emplean tecnología láser para el tallado del flap¹⁶⁹.

El LFS¹⁷⁰ viene a ocupar el espacio del MK convencional. Mediante el empleo de una luz infrarroja (1053 nm) emite pequeños pulsos de energía que impactan y producen la fotodisrupción del estroma a la profundidad establecida. Cuando en el punto de impacto estromal se alcanza un alto nivel de energía, se genera un plasma caliente y se expande en el estroma mediante ondas de choque, creando burbujas de cavitación. Dichas burbujas constan de dióxido de carbono y vapor de agua, y forman un plano de clivaje al coalescer. De este modo, el láser crea un corte intraestromal con un patrón específico y modificable. Por último, para definir el corte lateral o periférico del flap ("side-cut"), crea otro plano circular, habitualmente perpendicular a la superficie (aunque este ángulo puede modificarse) y con un segmento del perímetro sin tratar, para crear la bisagra del flap, cuya posición (superior, nasal



Figura 8. Aplicación del anillo de succión.

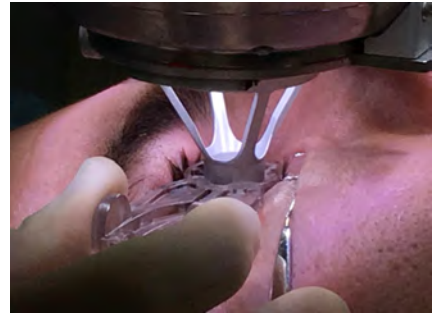


Figura 9. Acoplamiento del cono.



Figura 10. Disección del plano corneal tallado con LFS y elevación del flap con espátula.



Figura 11. Plegado del flap sobre su bisagra y aplicación del láser excimer.



Figura 12. Lavado copioso con BSS del lecho estromal.



Figura 13. Reposición del flap con la cánula de irrigación.



Figura 14. Planchado del flap con hemosteta húmeda.



Figura 15. Secado de los bordes del flap.

o temporal) también puede elegirse. Creado el flap, el resto del procedimiento es igual que el LASIK mecánico descrito anteriormente.

A diferencia de los procedimientos ASA, salvo en los márgenes del flap, la técnica LASIK mantiene la membrana basal epitelial y la capa de Bowman prácticamente intactas, lo que implica un menor estímulo cicatricial. Así, la respuesta estromal frente al LASIK genera una cicatriz hipocelular y no fibrótica en la interfase, con una menor densidad de queratocitos, sin diferenciación hacia miofibroblastos, y con una matriz extracelular menos densa, formada fundamentalmente por proteoglicanos, con escaso colágeno (y sin colágeno tipo III)⁴¹. La densidad queratocitaria disminuye sobre todo en la cara posterior del flap y en la cara anterior del estroma sub-ablacional¹⁷¹. Hay indicios sobre una alteración de la densidad queratocitaria en los primeros 12 meses tras la intervención, incluso pudiendo seguir disminuyendo con el tiempo¹⁷².

Al no haber diferenciación hacia miofibroblastos, a diferencia de lo que ocurre en técnicas ASA, no se forma la matriz extracelular densa y desorganizada de estos, de modo que la transparencia corneal no se ve comprometida tras la cirugía LASIK. No obstante, cuando el flap es muy fino o se producen irregularidades en su tallado, la córnea responde de un modo semejante a como lo hace tras ASA, pudiendo aparecer entonces hazes estromal y mayor incidencia de regresión refractiva^{141,173,174}.

Se ha demostrado en modelo animal^{175,176} que el daño estromal inducido por el MK y el LFS son distintos. El MK induce, mayoritariamente, apoptosis de queratocitos, una muerte celular programada que al no cursar con lisis celular ni liberación de enzimas lisosomales causa mínimos daños en el tejido circundante³². Por el contrario, por efecto de la energía aplicada, el LFS produce un mayor grado de necrosis de los queratocitos circundantes, liberándose un estímulo mayor para la infiltración celular inflamatoria³². Esta diferencia explicaría la mayor incidencia de DLK (queratitis lamelar difusa o síndrome de arenas del Sahara) tras FS-LASIK

que tras LASIK convencional, además de la mayor adhesión del flap creado con LFS (sobre todo en los bordes)^{176,177} comparado con el MK¹⁷⁸.

Los buenos resultados refractivos de LASIK son bien conocidos y están bien documentados en la literatura. De hecho, una revisión de todas las publicaciones sobre el LASIK mecánico realizada por la Academia Americana de Oftalmología (AAO)¹⁶⁵ confirmó la seguridad y eficacia de esta técnica para el tratamiento de la miopía baja-moderada. Por otro lado, Zhang y cols.¹⁷⁸ realizaron un metaanálisis acerca de los estudios prospectivos, randomizados y controlados publicados que comparaban los resultados visuales obtenidos con el MK frente al LFS Intralase (IntraLase Corp., Irvine, California, Estados Unidos). Estos autores concluyeron que ambos procedimientos quirúrgicos son equiparables en cuanto a eficacia, seguridad y predictibilidad para la corrección de la miopía. Resultados similares fueron descritos en el metaanálisis realizado por Chen y cols.¹⁷⁹, concluyendo que ambas técnicas proporcionan una eficacia y seguridad similares, aunque el Intralase aporta mayor predictibilidad para la corrección de la miopía.

iii. ReLex: FLEx / SMILE

La evolución del LFS ha permitido desarrollar procedimientos consistentes en el tallado de un lentículo estromal refractivo (ReLEx: Refractive Lenticule Extraction), que puede hacerse bajo un flap (FLEx-Femtosencond Lenticule Extraction)¹⁸⁰ o bajo un tapete (llamado “cap”) a través de mínima incisión (SMILE- Small Incision Lenticule Extraction)¹⁸¹ y prescindiendo del láser excimer (al menos en la cirugía primaria). Técnicamente, el LFS (Visumax, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany) talla dos planos de disección, uno cóncavo y otro convexo, delimitando un lentículo de estroma del grosor preciso para la corrección deseada. A través de uno o dos cortes laterales (side-cuts) de 2 a 4 mm, con una espátula roma, se procede a disecar los planos de burbujas creados, y se extrae el lentículo por el mismo “side-cut”. Actualmente, solo es aplicable para aplanar la córnea en correcciones miópicas y astigmáticas, ya que la aplicación para tallar lentículos más gruesos en la periferia para corrección hipermetrópica está todavía en desarrollo.

Novedosa y en desarrollo, a pesar de las teóricas ventajas de la técnica, no se ha impuesto al excimer en la práctica habitual. Si bien en defectos refractivos altos (más de 6D)¹⁸², obtiene resultados comparables a las técnicas basadas en láser excimer, es mucho menos predecible en miopías bajas y moderadas, con aproximadamente el 20% de ojos con un defecto residual superior a ± 0.50 D¹⁸¹. Esta falta de predictibilidad hace que la tasa de retoque sea mayor, y tras años de uso de la técnica, aún no parece claro cuál es el mejor modo de retratar a estos pacientes. El re-SMILE no parece indicado, por lo que en estos casos se acaba recurriendo al uso de láser excimer (que a priori era lo que esta técnica evitaba). Si se talla un flap para proceder al retoque con un FS-LASIK, la ventaja teórica de preservar el estroma anterior de la córnea, biomecánicamente competente, se pierde. Si se opta por la cirugía de superficie, las molestias postoperatorias que evitaría el empleo del "cap", tampoco se evitan. Por otra parte, es conocido que el retratamiento de la cirugía LASIK con PRK, sobre el estroma del flap previo, es menos predecible que la PRK primaria¹⁸³, luego pudiera ser que la predictibilidad de la cirugía de superficie sobre un tapete previo sea también limitada.

Dado que la ausencia de flap sería más respetuosa con el tercio anterior de la córnea, la posibilidad de desarrollarse una ectasia tras SMILE debiera ser menor. Igualmente, se ha visto que topografías sospechosas que pasaron inadvertidas en el preoperatorio desarrollaron ectasias corneales tiempo después de la cirugía^{79,184}, por lo que se aconseja tomar en consideración las mismas medidas de seguridad que en la cirugía LASIK a la hora de indicar SMILE¹⁸⁵.

En el último metaanálisis publicado¹⁸⁶ comparando diferencias de calidad visual entre FS-LASIK y SMILE, no se encontraron diferencias en cuanto a proporción de ojos que perdieron una o más líneas de MAVC, proporción de ojos con AVSC de 20/20 o mejor, ni diferencias en EE (seguimientos entre 3 y 6 meses) o pacientes en ± 1.0 D. Concluyen que son técnicas comparables en cuanto a efectividad, seguridad y predictibilidad en la corrección de la miopía, con un teórico mayor respeto por la biomecánica corneal, si bien induce más aberraciones el lentículo del SMILE. Estos hallazgos son discutibles, pues ya se han descrito ectasias tras SMILE⁷⁹, como se ha expuesto con anterioridad, y Kanellopoulos¹⁸⁷, en un estudio prospectivo,

randomizado, tratando un ojo con SMILE y el adelfo con FS-LASIK llega a conclusiones diferentes. Encuentra a los 3 meses que el 86.4% de los ojos intervenidos con FS-LASIK frente a solo el 68.2% de los intervenidos con SMILE presentan una AVSC de 20/20, y el 59.1% y 31.8%, respectivamente, alcanzaban una AVSC de 20/16. En el rango de EE postoperatorio de ± 0.50 D se encontraban el 95.5% de ojos tratados con FS-LASIK, y solo el 77.3% de SMILE. Globalmente, SMILE obtiene en este estudio peores resultados en todos los parámetros evaluados, incluyendo el Índice Objetivo de Dispersión. En parte, puede ser debido a la carencia de eye-trackers, a la carencia de sistemas de compensación de la ciclotorsión en el sistema SMILE, y a una mayor inflamación de esa interfase estromal tras la manipulación del tejido. Estudios recientes sugieren que la liberación de energía¹⁸⁸ y la ausencia del efecto regularizador del excimer puedan estar jugando en contra del SMILE, donde además de las microdistorsiones de la capa de Bowman originadas tras la manipulación del lenticulo¹⁸⁹, dos superficies rugosas talladas por LFS se enfrentan en una interfase que podría estar dificultando el paso de la luz, dispersándola y mermando la calidad visual^{190,191}. Futuros estudios deberán arrojar luz sobre este aspecto.

4. Tallado de flaps corneales: del microqueratomo al femtosegundo

a. Porcentaje de tejido alterado: la importancia del flap

La cirugía LASIK implica la creación de un flap o lamela corneal, que inevitablemente debilita la estructura normal de la córnea. Se ha descrito una mayor densidad queratocitaria^{192,193} y mayor resistencia en el tercio anterior de la córnea¹⁹⁴, donde se talla el flap, que en el resto del estroma. Por este motivo, es conocido que el flap corneal no contribuye a la rigidez de la estructura corneal¹⁹⁵. Según el estudio realizado por Marshall y cols.¹⁹⁶, el corte vertical del borde del flap es el que contribuye a la pérdida de la integridad estructural (cuanto más fino sea el flap, biomecánicamente mejor). Además, a nivel crónico el flap sufre cambios, ya que hay un descenso en la densidad queratocitaria del estroma del flap y, por tanto, un descenso en la densidad óptica del mismo^{197,198} y, por último, el flap presenta una tendencia al acúmulo de agua que le hace estructuralmente más débil¹⁹⁹.

Históricamente, además del patrón topográfico, grado de miopía a corregir, edad del paciente y paquimetría previa, entre los factores “de seguridad” a la hora de indicar cirugía bajo flap se encuentra el espesor del lecho estromal residual (RSB-residual stromal bed). Idealmente, este habría de ser superior a 250 μm para no debilitar de forma severa la estructura corneal, siempre y cuando la topografía no sea sospechosa y se descarte ectasia corneal previa (fundamentalmente queratocono). Como limitación de esta norma genérica, cabe decir que es una cifra “arbitraria” y calculada, no medida²⁰⁰. Es decir, aunque el MK tuviese una determinada calibración, y el paquímetro hablase de una determinada paquimetría, según lo publicado por Reinstein y cols.²⁰¹, habida cuenta de la variabilidad del espesor del flap (desviación estándar, según se use MK o FSL), la variabilidad en la medida con paquimetría ultrasónica, y la profundidad de ablación del láser, hasta el 33% de pacientes programados para RSB calculados superiores a 250 μm , pueden tenerlas de hecho inferiores a 200 μm .

En un intento de ponderar los distintos factores de riesgo de ectasia y clasificar a los candidatos para cirugía LASIK, Randleman y cols.²⁰² describieron el “*Ectasia Risk Score*”, donde se constató que el principal factor de riesgo para desarrollar ectasia es una topografía preoperatoria anómala. En su revisión encontraron que 62 casos de ectasia (50,4% del total) presentaban un lecho por encima de 250 μm y 25 de ellos (20.3% del total) superior a 300 μm . En cambio, el mismo grupo ha reportado una serie²⁰³ de pacientes miopes altos donde el 46% presentan un RSB por debajo de 250 μm . Además, los casos reportados presentan en su mayoría RSB calculadas, no medidas, con el sesgo que ello conlleva.

Todo ello habla a favor de un RSB *personalizado*, es decir: no hay lecho residual seguro en términos absolutos, sino que cada córnea tiene sus particularidades biomecánicas, como sugería Binder²⁰⁴, de modo que cada una presenta una tolerancia distinta a la intervención sobre ella. Así, Santhiago y cols²⁰⁵ describen el Porcentaje de Tejido Alterado (PTA) como factor de riesgo para desarrollo de ectasia. Comparan pacientes con topografías previas normales, que han desarrollado ectasia, con controles normales. Definen el PTA como el cociente entre espesor del flap y profundidad de ablación, dividido por el ECC. De esta manera,

se cuantifica el cambio biomecánico relativo causado por el procedimiento LASIK. Encontraron que a partir de un PTA > 35% el riesgo de ectasia (con 100% de sensibilidad) aumentaba rápidamente, siendo PTA ≥ 40% (donde la combinación sensibilidad y especificidad es más eficiente) el factor de riesgo más prevalente (97%) entre los casos de ectasia, con la mayor odds ratio (OR=223) de todos los factores de riesgo estudiados. Es decir, el criterio arbitrario previo, que se asumía como seguro, de un RSB mínimo de 250-300 μm ha demostrado no ser un parámetro del todo fiable (OR=74), mientras que el PTA se asocia de forma mucho más consistente con el riesgo de ectasia en pacientes topográficamente normales.

$$PTA = \frac{\text{Espesor flap} + \text{Ablación}}{\text{Espesor corneal central}}$$

La anomalía en la topografía es el principal factor de riesgo para ectasia post-LASIK. Aun así, en pacientes con topografías sospechosas se ha visto²⁰⁶ que el PTA sigue siendo el principal factor predictor de ectasia^{185,208} por encima del RSB, siendo menor el umbral de PTA necesario para inducir ectasia en estas córneas biomecánicamente menos estables. En cualquier caso, en presencia de anomalías topográficas no debería realizarse cirugía LASIK.

De los dos factores que alteran la biomecánica corneal, la ablación vendrá definida por el defecto refractivo del paciente, que por ello demanda cirugía. El espesor del flap es el factor “controlable” por el cirujano, y se ha visto²⁰⁸ que de los implicados en el PTA es el hecho con mayor impacto en la estabilidad corneal, si bien un flap grueso, por sí solo, no es suficiente para crear ectasia.

A la vista de las evidencias, conocer la precisión del instrumento con el que se tallan los flaps corneales es un aspecto fundamental para la seguridad en la práctica clínica habitual del cirujano refractivo.

b. Medida del espesor del flap y limitaciones

La definición de la precisión en el corte del MK empleado, sea mecánico o láser, depende de la forma y el momento en que se realiza la medida del espesor del flap. Vemos en la literatura gran variabilidad en los tiempos, es decir, cuándo se mide el flap, y en los métodos, el cómo medirlo. Parte de la variabilidad encontrada, incluso con el mismo instrumento, puede ser debida a estas diferencias metodológicas: según se mida el flap sustrayendo el estroma residual al ECC medido con un paquímetro ultrasónico intraoperatoriamente, o se haga a posteriori con métodos ópticos, siendo distinto a su vez si es al día siguiente de la intervención, a la semana, al mes.... Así, para un espesor central objetivo de 110 μm con Intralase FS60, Zhou²⁰⁹ encuentra, al mes de la intervención, un espesor medio de $110,72 \pm 3,75 \mu\text{m}$ (rango 99,25 - 119,5) medido con tomografía de coherencia óptica (OCT), mientras que a los 2 meses Ahn²¹⁰ encuentra $130,3 \pm 13,2 \mu\text{m}$ y Zhang²¹¹ a la semana obtiene $109,34 \pm 7,57...$ Se ha visto que tras la creación del flap, se produce edema tanto del flap como del estroma, que disminuye durante los 5 primeros días tras lo cual se estabiliza²¹². Además, la hidratación corneal juega un papel importante como factor de confusión, variando según el procedimiento y el tiempo transcurrido entre el tallado del flap y la medida según se desprende de los datos publicados por Rosa y cols.²¹³. Describen una mayor deshidratación corneal tras la aplicación del LFS por la mayor duración del procedimiento, por la ausencia de fluido en torno a la córnea durante el procedimiento (a diferencia de MK), y por el propio efecto del láser que deshidrata la córnea. Así, la medida con paquimetría ultrasónica intraoperatoria infraestima el RSB y por extensión sobreestima el flap. Encuentran también que esperar 20 min entre el tratamiento con LFS y la disección del flap elimina, al menos en parte, el efecto de deshidratación en la medida por sustracción. A la vista de todas las variables a tener en cuenta en la medida intraoperatoria, cabe pensar que posiblemente no sea el momento óptimo para la medida. Aunque en ablaciones miópicas se consideran 3 meses un tiempo razonable para la estabilidad refractiva y valorar el retratamiento, el momento ideal para la medida del flap no está bien definido. Por ello y por las variaciones descritas postoperatoriamente (i.e. remodelado epitelial), describir el flap como un ente dinámico en medidas seriadas puede ser la mejor alternativa.

A la falta de consenso en el tiempo se añade falta de acuerdo en los instrumentos de medida más adecuados y en el método. Inicialmente, la denominada “medida por sustracción” se utilizaba de rutina para medir los lechos estromales residuales tras el tallado del flap. A la paquimetría preoperatoria se resta la paquimetría intraoperatoria tras el levantamiento del flap y la diferencia resultante define el espesor del flap. Si ambas medidas se realizan con paquímetro ultrasónico, aunque sea la media de varias medidas, existe un error aleatorio debido a que es probable que la medida no se tome exactamente en la misma localización corneal en ambas condiciones, y además es posible que no apoye la sonda perfectamente perpendicular a la superficie corneal y por tanto la medida se haga de forma oblicua. Si la paquimetría preoperatoria es la paquimetría central obtenida mediante cámara de Scheimpflug, y a ello se le resta la obtenida con paquímetro ultrasónico durante la cirugía, ha de añadirse el error debido al empleo de dos sistemas de medida diferente. Además, al medir solo en un punto, la información obtenida es limitada. Güell y cols.²¹⁴ trataron de solventar esta limitación tomando medidas en el centro y los cuadrantes superior, inferior, nasal y temporal, aproximándose a una reconstrucción tomográfica del flap meniscado. Recientemente Realini y cols.²¹⁵ han descrito la gran variabilidad en las medidas paquimétricas ultrasónicas intradía (rango medio $27 \pm 13 \mu\text{m}$) e interdía (rango medio $21 \pm 10 \mu\text{m}$) en sujetos sanos, con diferencias en las medidas interdía $\geq 30 \mu\text{m}$ en el 27.7% de pacientes sanos y el 30% de pacientes glaucomatosos. Por tanto, cabe pensar que una única medida US no es fiable para definir el espesor del flap, y su uso intraoperatorio añade a esta limitación la variabilidad de las circunstancias particulares, previamente comentadas, de hidratación de la córnea en ese instante.

Los sistemas basados en biomicroscopía ultrasónica (BMU) de muy alta frecuencia (VHF-US: Very High Frequency Ultrasound) demostraron su utilidad para el estudio de la córnea²¹⁶ y varios trabajos aplicaron esta tecnología para el estudio de la morfología corneal en cirugía lamelar, en su mayoría realizados por los grupos de Alió y Reinstein²¹⁷⁻²¹⁹. A la vista de lo encontrado en la revisión bibliográfica, el resto de la comunidad científica no abrazó esta técnica, posiblemente por ser menos accesible que otras alternativas.

La microscopía confocal²²⁰⁻²²³ ha sido empleada en el estudio de la cirugía refractiva para evaluar cambios a nivel celular, en la densidad de queratocitos, células inflamatorias, nervios corneales, etc.; y, en esos mismos trabajos, para localizar la interfase y su profundidad, por tanto, el espesor del flap. Al ofrecer imágenes de gran aumento, no permite estudiar en la misma imagen secciones grandes donde se ponga de manifiesto la morfología del flap corneal, limitando entonces su aplicación para otros propósitos, además de ser menos disponible en la práctica clínica habitual.

La extensión del uso de la OCT propició su aplicación para el estudio de la córnea. Varios autores²²⁴⁻²²⁶ validaron su uso para medidas paquimétricas. Al igual que VHF-US, la OCT permite el estudio in vivo de la córnea y puede repetirse durante el seguimiento de una forma reproducible, como se ha visto en estudios comparativos con paquimetría ultrasónica y cámara de Scheimpflug²²⁷. Cuando se compara OCT con Orbscan también ofrece medidas de espesor corneal similares²²⁸. El fácil acceso a esta tecnología en la clínica habitual unido a la menor variabilidad interobservador²²⁹, a la mayor repetibilidad²³⁰, a la posibilidad de realizar múltiples medidas y estudiar áreas o secciones amplias del tejido corneal, hacen que la OCT se haya impuesto como el instrumento más habitual para este tipo de estudios.

Al permitir el estudio de amplias secciones corneales, la OCT no restringe la medida al espesor central del flap ni a un solo punto, lo cual también da lugar a mucha heterogeneidad en las publicaciones, pues algunas continúan hablando del espesor central del flap, otras del espesor medio del flap (múltiples medidas en diferentes puntos)²³¹ y, dada la morfología aplanada de los flaps tallados con LFS, otras hablan de la regularidad o asimetría del flap²¹⁰. Hay equipos que permiten medidas semi-automáticas²³², es decir, detectan las interfases, basándose en diferencias colorimétricas de la imagen generando un mapa tomográfico del epitelio y del propio flap^{24,232}. Esta automatización regulariza la medida del flap, ya que toma las distintas medidas puntuales y traza la línea de mejor ajuste, suavizando las irregularidades, y por tanto representa peor la posible imprecisión del LFS. Hay autores que miden varios cortes transversales y miden en varios puntos manualmente²³³. En el presente estudio se toman estos últimos como ejemplo, por considerar que proporcionan mayor información, al

diferenciar entre el espesor central (importante ya que es donde se realizará la ablación miópica), el espesor medio del flap y las asimetrías.

Aunque mucho se ha escrito sobre la precisión de los distintos MKs, sigue sin estar establecido el grosor ideal del flap (el compromiso entre respeto biomecánico y resultados visuales), y por tanto los parámetros de calidad objetivos (“benchmarks”) a los que debe aspirar un MK de nueva generación.

c. LASIK con microqueratomo mecánico

Las primeras experiencias con láser excimer para la corrección de ametropías mediante técnica sustractiva corneal se realizaron aplicando el láser directamente sobre el estroma corneal, previa eliminación del epitelio corneal, técnica conocida como queratectomía fotorrefractiva (PRK)^{114,115}. Como se ha expuesto en apartados anteriores, el molesto postoperatorio debido al dolor secundario a la úlcera corneal¹¹⁶, el posible *haze* postoperatorio^{234,235} de aquellas experiencias previas al uso de la MMC^{45,149} las molestias nocturnas por zonas ópticas pequeñas (diámetro 4-5 mm)¹²⁰, la limitación para tratamiento de miopías altas por el propio *haze*, el aumento de “consumo” de córnea en zonas ópticas mayores¹²⁶ y la lenta recuperación visual²³⁴, devolvieron la mirada hacia la queratomileusis buscando un postoperatorio mejor tolerado por el paciente que busca una cirugía electiva.

En lugar de retomar la queratomileusis descrita por Barraquer²³⁶, se buscó el tallado de una lamela corneal, sostenida por una bisagra, para exponer el estroma corneal sobre el que se haría la ablación aprovechando la precisión del láser excimer^{237,238}. Comienza así la técnica conocida como láser in situ keratomileusis (LASIK)¹⁶¹.

i. Resultados refractivos

Previo a la extensión del LFS, la AAO publicó una revisión¹⁶⁵ al respecto de la eficacia y seguridad de los procedimientos LASIK con MK para la corrección de la miopía y del

astigmatismo, concluyendo que es un procedimiento eficaz y predecible para obtener excelentes AVSC en miopías bajas y moderadas, siendo más variable en las mayores de -6.00 D o en astigmatismos superiores a -2.00 D, y más seguro en cuanto a pérdida de líneas de AV. Múltiples estudios han encontrado que los resultados refractivos a largo plazo (6-12 meses) son comparables entre PRK y LASIK ^{164,239-241}, logrando AVSC de 20/20 o mejores al día siguiente de la cirugía LASIK, siendo lo habitual antes del mes. Además, se logran topografías más regulares con LASIK que con PRK al mes y 3 meses post-cirugía²⁴².

Para miopías bajas a moderadas (-1.00 D a -6.00 D), los ensayos clínicos aleatorizados publicados por El-Maghraby y cols.²³⁹ en un grupo de 33 ojos, con un EE preoperatorio de -4.80 ± 1.6 D, encontraron al año de seguimiento un EE postoperatorio de 0.00 ± 0.60 D, con el 73% de pacientes en rango de ± 0.50 D, el 90% en ± 1.00 D, el 61% presentando AVSC 20/20 o mejor, con el 7% perdiendo 2 o más líneas de MAVC. A los dos años de seguimiento el 71% de los pacientes se mantienen en rango de ± 0.50 D, el 87.5% en ± 1.00 D, con el 63% presentando AVSC 20/20 o mejor y el 100% 20/40 o mejor. El ensayo realizado por El Danasoury y cols.¹⁶⁴ en 26 ojos, con un EE medio de -3.44 ± 0.72 , encuentran tras un año de seguimiento un EE residual de -0.14 ± 0.32 , con el 83.3% de ojos en ± 0.50 D y el 100% en ± 1.00 D, logrando el 79.2% una AVSC de 20/20 o mejor y el 100% mejor de 20/40.

Estudios realizados por Teus y de Benito-Llopis, para miopías bajas²⁴³ (≤ -2.50 D y cilindro ≤ -1.50 D), encontraron en una serie de 79 ojos con esfera media de -1.28 ± 0.40 D y cilindro medio de -0.50 ± 0.40 D, una MAVSC de 0,9 al día siguiente de la intervención, siendo 1,0 desde la semana siguiente y mantenida durante el seguimiento postoperatorio de 3 meses, con una esfera residual de 0.02 ± 0.10 D y un cilindro residual de -0.05 ± 0.20 D. Para miopías moderadas²⁴⁴ (-2.00 a -6.00 D), el mismo grupo ha estudiado una serie de 40 ojos, con esfera preoperatoria media de -3.80 ± 1.20 D y cilindro medio de -0.70 ± 0.50 D, encontrando a los 3 meses del seguimiento que el 85% de los pacientes intervenidos se encontraban un EE residual de ± 0.50 D. En miopías altas¹⁵¹ (-7.00 a -13.75 D), una serie de 114 ojos fueron tratados, con un EE preoperatorio de -8.74 ± 1.20 D, y EE postoperatorio de -0.06 ± 0.50 D. El 79% de ojos intervenidos se encontraban en ± 0.50 D de la refracción objetivo a los 3 meses

de la intervención. Todos estos estudios, comparaban en los mismos rangos de refracción preoperatoria LASEK vs LASIK, no habiendo a largo plazo diferencias significativas en los resultados obtenidos, si bien la recuperación visual de LASEK ha sido más lenta en todas las comparaciones.

En miopías moderadas y elevadas (-6.00 a -15.00 D), el ensayo de Hersch y cols.²⁴⁰ en 115 ojos con EE medio de -9.3 ± 1.7 D (y astigmatismo mayor de -2.00 D), encuentra que a los 6 meses solo el 27.1% y el 40.7% de ojos se encuentran en rango de ± 0.50 D y ± 1.00 D respectivamente, logrando solamente el 26.2% AVSC mejor o igual a 20/20 y el 55.7% 20/40 o mejor, si bien solo el 3.2% pierden 2 o más líneas de MAVC. El ensayo de Steinert²⁴¹ en 76 ojos con EE medio de -9.2 ± 1.2 (y astigmatismo menor de -1.5 D), mostró unos resultados similares, con 23% de ojos en ± 0.50 D y 54% en ± 1.00 D, con el 36% alcanzando AVSC 20/20 o mejor y con el 85% en 20/40 o mejor, y solo el 2% perdiendo 2 o más líneas de MAVC.

La serie más larga de seguimiento en el tiempo de pacientes intervenidos de LASIK miópico hasta -10.00 D²⁴⁵, con flaps tallados con el MK Automated Corneal Shaper (Chiron Vision, Irvine, California, EEUU), reporta tras 10 años de seguimiento un 73% de ojos en ± 1.00 D y el 92% en ± 2.00 D, 20.8% de retratamientos y una regresión miópica de -0.12 ± 0.16 D por año. Por tanto, la cirugía LASIK se puede considerar un procedimiento seguro, eficaz y predecible.

ii. Estudios previos del espesor del flap

Desde los primeros MK, se ha visto en la literatura cierta preocupación por la precisión en el corte del flap corneal. En la tabla comparativa anexa (Anexo I) se pueden observar los resultados de los estudios que evalúan el espesor y morfología de los flaps creados por MK en ojos humanos. La gran mayoría de estudios realizan medidas puntuales, es decir, en una sola ocasión en el tiempo, ya que miden el flap por el método de sustracción (con las limitaciones antes expuestas). Algunas excepciones se sirven de OCT^{224,246,247} o microscopía confocal^{220,222} para medir el espesor del flap tomando varias medidas en el tiempo. No encontraron cambios

temporales de espesor²²⁰, o bien los encuentran, pero habiendo empleado diferentes métodos de medida^{248,249}, con lo que esa variabilidad puede ser también atribuida al cambio de instrumento. Yao y cols.²⁴⁷ encontraron una tendencia a la reducción del espesor entre la primera semana y los 6 meses con Visumax y Moria M3. Así, al ser los tiempos de seguimiento variables y las conclusiones dispares, poco se sabe de la evolución precoz de los flaps corneales.

Dada la variedad de MKs disponibles y los distintos espesores de flap objetivo, el espesor central medio no es directamente comparable entre sí, pero con independencia del espesor del flap, la desviación estándar de las medidas muestra cierta tendencia a disminuir desde los primeros estudios hasta los más recientes. Por un lado, podría ser que los métodos más modernos de medida como la OCT son menos operador-dependiente y las medidas más constantes por la mayor fiabilidad y reproducibilidad de los métodos. Por otro, que los MKs hayan mejorado sus prestaciones con cada nuevo diseño, produciendo cortes más reproducibles en cuanto al espesor central del flap.

Los rangos de espesores publicados con los MKs informan de su relativa imprecisión. El estudio realizado por Solomon y cols.²⁵⁰ comparando mediante sustracción el espesor obtenido por 6 MKs distintos, equipados a su vez con distintas cuchillas, es un buen ejemplo de ello. El modelo Nidek MK-200, con cuchilla de 145 μm , obtiene flaps de $103 \pm 15 \mu\text{m}$ con un rango de 72-131 μm , mientras que con una cuchilla de 130 μm obtiene flaps de $111 \pm 19 \mu\text{m}$ y rango 59-217. Moria M2, con cuchilla de 130 μm , obtiene en este estudio flaps de $146 \pm 32 \mu\text{m}$ y rango 59-248 μm , comparable a los resultados obtenidos en otros trabajos²⁵¹⁻²⁵³. Esta variabilidad resultaba preocupante, haciendo recomendable la medición intraoperatoria del estroma residual como medida de seguridad (hoy sabemos que esto tampoco es una medida suficientemente precisa)²¹⁵, ya que el mismo MK tanto puede dar un flap fino como excesivamente grueso. Es decir, con el mismo MK, para una córnea de 550 μm , puede obtenerse un flap de 80 μm (PTA =14%) o de 240 (PTA=43,6%), con los riesgos de ectasia que ello representa. A la incertidumbre de la precisión del MK, ha de añadirse la inherente a la medida por sustracción, explicada previamente, lo que hace necesario el

empleo de métodos de medida más consistentes, como la OCT-SA para caracterizar la morfología del flap y conocer el desempeño del instrumento que estamos empleando en la práctica quirúrgica diaria.

Resulta llamativa la heterogeneidad con que los fabricantes identifican sus instrumentos, llegando a ser confuso, pues la numeración que adjunta el microqueratomo no coincide en ocasiones con lo que realmente hace el instrumento. Varios estudios hacen hincapié en que Moria M2 con cabezal de 130 μm busca un flap objetivo de 160 μm ²⁵⁴, que podrá ser bastante más grueso a tenor de la desviación estándar que maneja según series, donde obtienen flaps de $146 \pm 32 \mu\text{m}$ ²⁵⁰, $145,8 \pm 25,4 \mu\text{m}$ ²⁵¹, $155 \pm 13 \mu\text{m}$ ²⁵⁵... En cambio, otros como Hansatome, se quedan cortos en su etiquetado, donde el cabezal de 180 μm obtiene, según series, medias de $167,4 \pm 21,4 \mu\text{m}$ ²²¹, $151 \pm 21 \mu\text{m}$ ²⁵⁶, $136 \pm 25 \mu\text{m}$ ²⁵⁰, $131 \pm 28 \mu\text{m}$ ²⁵⁷... Así, el usuario ha de conocer bien el instrumento que emplea y su propio desempeño, y no confiar en el “intuitivo” etiquetado del fabricante, ya que podría estar incurriendo en el error de pensar que obtiene flaps próximos al número serigrafiado. Reinstein²¹⁸ propone etiquetar con una desviación estándar sobre lo realmente obtenido por el MK, de forma que haya consenso y seguridad para usuario y paciente. Además de la variabilidad en el corte, se suma la debida a que muchos de estos estudios se han realizado midiendo el flap mediante sustracción con paquimetría ultrasónica.

En cuanto a la morfología obtenida, Güell y cols.²¹⁴ miden el lecho estromal en 5 puntos (central, superior, inferior, nasal y temporal), reconociendo las limitaciones de la medida sustractiva, pero que era la más práctica en aquel momento, y observan que los MKs obtienen flaps irregulares, meniscados, más gruesos en periferia que en el centro. Esta morfología meniscada se objetiva en múltiples estudios con imagen de segmento anterior, sea OCT-SA^{210,258-261} o VHF-US^{217,218}. Si pretendemos emplear el PTA como orientación preoperatoria de la seguridad del procedimiento puede no ser válido en un flap meniscado, pues el PTA periférico puede no tener mucho que ver con la medida central.

Algunos estudios encontraron relación directa entre el espesor corneal preoperatorio y el flap obtenido²⁶²⁻²⁶⁵, un flap más fino en el segundo ojo al usar la misma cuchilla en ambos ojos^{256,266,267}, un flap más fino a mayor EE²⁶⁵, también más fino a velocidad de traslación rápida²⁵¹, más grueso con queratometría previa elevada^{264,268}, pero sin relación con los resultados visuales obtenidos^{254,269}. Recientemente, Mimouni²⁷⁰ ha publicado un trabajo que compara los espesores de flap obtenidos según el cirujano que emplee el mismo instrumento, encontrando que los resultados son cirujano-dependientes, por tanto, serán menos reproducibles que los modernos LFS.

Lograr flaps más finos, de forma constante y precisa, independiente del cirujano, aumentaría el rango de indicaciones para LASIK. Es en este espacio, y por su mejor perfil de seguridad, donde se impone el FS-LASIK. Si atendemos a la desviación estándar publicada por los estudios anteriormente mencionados, vemos que Moria M2, con cabezal de 130 μm , tallando un flap medio próximo a las 150 μm , por la gran desviación estándar que maneja (en torno a las 20 μm , como tantos otros queratomos), en el 2,5% de los casos dará un flap mayor de 190 μm de espesor, lo que en una córnea media de nuestro país¹⁵ de 540 μm supone un PTA de 34,5% antes de la ablación. Inaceptable. En cambio, según datos publicados por nuestro grupo con Intralase 60kHz²⁷¹, para un flap objetivo de 110 μm , el espesor central medio obtenido es de 123,3 μm con una DE de 9,2 μm , de modo que en el peor de los casos ese 2,5% sería levemente superior a 140 μm . Es decir, el 97,5% de los flaps serían inferiores a 140 μm , por tanto, el PTA debido al flap de esa córnea nacional sería inferior al 25,9%.

iii. Complicaciones intraoperatorias asociadas al MK

A pesar de tratarse de un proceso seguro, eficaz y predecible, la cirugía LASIK no está exenta de posibles complicaciones, en su mayoría relacionadas con el proceso de tallado del flap. En un amplio estudio retrospectivo²⁷² de 34.099 ojos tratados con LASIK para miopía, hipermetropía y astigmatismo, empleando el mismo MK (Moria LSK One) y el mismo láser excimer (Tecnolas 217 Z) se reportaron un 3,92% de complicaciones asociadas al MK, correspondientes a: 1,67% de flaps libres sin bisagra, 0,93% de abrasiones epiteliales, 0,82%

de flaps irregulares o muy delgados, 0,36% de flaps incompletos, 0,11% de ojales. Encontraron que córneas más planas tienen más incidencia de flaps libres sin bisagra y flaps incompletos, mientras que en córneas más curvas se producen con más frecuencia abrasiones epiteliales y flaps finos o irregulares con perforaciones centrales (“buttonhole”). Además, el uso de anillos de succión de mayor diámetro se asocia con mayor riesgo de flaps libres sin bisagra, flap incompleto y abrasión epitelial. En cambio, la serie publicada por Pallikaris y cols.²⁷³ no encuentra relación entre las complicaciones relacionadas con el MK (14% de casos) y factores anatómicos de la córnea. No obstante, cuando hubo complicaciones debidas al MK, el 13% de los ojos tratados mantuvieron MAVC, el 24% perdieron una línea, y el 2,7% perdieron 2 o más líneas de MAVC.

Una de las principales fuentes de problemas es un flap excesivamente fino (favorecido por uso de la misma cuchilla en el segundo ojo²⁷⁴), que facilita la presencia de ojales²⁷⁵, flap irregular o incompleto, pero si se obtiene de forma segura y sin complicaciones, no compromete el resultado refractivo final²⁷⁶ e incluso podría permitir una recuperación visual más rápida que un flap grueso²⁷⁷.

Como ya se ha mencionado, los resultados con LASIK mecánico son cirujano-dependientes. En uno de los primeros trabajos que reportaron las dificultades de esta curva de aprendizaje²⁷⁸ sobre una serie de 73 casos, tuvieron que abortar 1 procedimiento por fallo en el avance del MK, 2 flaps finos (1 ojal), en 2 casos no hubo buena succión, 1 caso precisó cantotomía para ampliar la fisura palpebral...es decir, una serie de complicaciones que con la aparición y extensión de uso del LFS se han vuelto anecdóticas.

d. Fundamentos del láser de femtosegundo

El LFS empleado en cirugía refractiva ablativa corneal es un láser fotodisruptivo, que opera en el espectro infrarrojo a aproximadamente 1053 nm de longitud de onda y con una duración de pulso del orden de 10^{-15} s.²⁷⁹ El umbral de fotodisrupción se alcanza cuando el láser de alta intensidad es enfocado y absorbido por el tejido²⁸⁰. Esto ioniza el tejido, liberando

electrones y plasma (partículas cargadas). Si la energía es suficiente, el plasma crea burbujas de gas y cavitaciones en el tejido.

Se distinguen entre dispositivos de alta frecuencia-baja energía y baja frecuencia -alta energía. Los de alta energía trabajan en rangos de microjulios (μJ) y frecuencias de kilohertzios (kHz), y los de baja energía en nanojulios (nJ) y megahertzios (MHz). El patrón de burbujas creado en la córnea se aprovecha de las mismas y su expansión para optimizar su separación y lograr un plano de clivaje que será, seguidamente, manualmente disecado.

Presenta ventajas sobre los MKs convencionales, ya que el tejido no precisa ser disecado si un flap aberrante o cualquier eventualidad ocurriese durante el tallado del flap. El procedimiento puede abortarse y esperar a la disolución de las burbujas de gas estromales. Revertido el proceso, puede procederse a una cirugía de superficie o puede tallarse otro nuevo flap. Además, habitualmente estas plataformas permiten personalizar el tallado del flap: diámetro y morfología (circular u ovalada), ángulo de side-cut (menos crecimiento epitelial en la interfase que con queratomos mecánicos), espesor, centrado del flap, ángulo y posición de la bisagra.

El anillo de succión es distinto al mecánico y, a excepción del modelo LDV (Ziemer Ophthalmic System, Port, Suiza) no suele haber distintos diámetros. A él se acopla una interfaz de aplanamiento para estabilizar y aplanar la córnea. Los LFS empleados únicamente en córnea suelen presentar una interfaz plana, lo que facilita el tallado del flap, paralelo a la interfaz. En cambio, las plataformas duales con aplicación en córnea y catarata (FLACS: Cirugía de catarata asistida con femtoláser), generalmente presentan una interfaz curva²⁷¹, haciendo su empleo en tallados corneales más complicado.

Por su tallado más reproducible, los LFS diseñados para córnea han permitido la generalización de los procedimientos bajo flap fino ($<110\ \mu\text{m}$) o sub-Bowman queratomileusis, ampliando el rango de indicación ya que, al modificarse menos tejido con el flap, permite disponer de más estroma para la ablación.

i. Resultados refractivos

El último metaanálisis²⁷⁹ llevado a cabo por la AAO concluye, en base a la evidencia disponible, que los LFS son dispositivos eficaces para la creación de flaps corneales para la corrección miópica mediante LASIK, acompañándose de buenos resultados visuales, al menos tan buenos o mejores que los MKs. Otro reciente metaanálisis²⁸¹ ha encontrado diferencias en la eficacia y las complicaciones intra- y postoperatorias asociadas a los distintos LFS, si bien todos alcanzan un buen estándar de seguridad y predictibilidad. El equipo más estudiado, protagonista de la mayoría de los estudios incluidos en el mencionado metaanálisis, es el Intralase en su versión de 60 kHz (FS60), precursor del iFS-150 kHz. En el citado metaanálisis, FS60 logra una media del 85,1 % de pacientes con AVSC mejor o igual a 20/20, 91% en $\pm 0,50$ D, con solo 3 ojos de 1582 perdiendo 2 o más líneas de AV.

Tal y como publican Sánchez-Pina y cols.²⁸², Intralase FS60 es un instrumento seguro, eficaz y predecible, obteniendo AVSC de $0,94 \pm 0,1$ al día siguiente de la intervención, $0,96 \pm 0,1$ a la semana y $1,00 \pm 0,1$ al mes y 3 meses. Además, el 96,9% de pacientes se encontraban en $\pm 1,00$ D a los 3 meses, con el 93,6% en $\pm 0,5D$. Montes-Micó²⁸³ y cols., al compararlo con los resultados obtenidos con LASIK convencional en un seguimiento a 6 meses, encuentran índices de eficacia (1.07 vs 1.00) y seguridad (1.07 vs 1.01) equiparables, aunque con cierta ventaja para Intralase que logra una mayor estabilidad refractiva en el periodo estudiado y además parece inducir menos aberraciones de alto orden (HOAs).

Muchos de los artículos publicados no encuentran diferencias significativas en los resultados clínicos obtenidos por MK y LFS en los múltiples puntos de corte temporal en que se realizan los estudios, pero no tardaron en aparecer resultados a favor del resultado obtenido con LFS. Durrie y Kezirian²⁸⁴, en un estudio randomizado donde un ojo recibía tallado mecánico y el adelfo femtosegundo, encontraron una AVSC mejor en los ojos tratados con Intralase en todos los puntos del seguimiento, con mejor EE, menor cilindro residual y menor trefoil. De forma general, la evidencia disponible apunta que los LFS son iguales o mejores que los MKs para el tallado de flaps²⁷⁹. El problema de comparar estudios sobre una tecnología en

evolución, con múltiples plataformas comercializadas, evoluciones de software, curvas de aprendizaje de usuarios...hace que haya cierta heterogeneidad de resultados, y se encuentren o no diferencias

Además de todas las ventajas teóricas, que se traducen en una menor incidencia de complicaciones en el proceso de tallado, un reciente estudio²⁸⁵ retrospectivo mediante modelo de regresión de Cox con riesgos proporcionales, comparando los dos métodos de creación de flaps, ha encontrado que el LASIK mecánico presenta un mayor riesgo de regresión miópica que FS-LASIK tras 12 meses de seguimiento. Entendiendo regresión como un aumento mayor o igual a 0,50 D y miopía residual postoperatoria de -0.50 o menos, el riesgo estimado de regresión en el grupo LFS ha sido de 43,6% y 66,9% en el grupo MK. No menos importante es la cirujano-dependencia, el poder obtener resultados predecibles con independencia de quién está manejando el instrumento, y ahí la tecnología LFS ha demostrado ser reproducible²⁸⁶, eliminando ese factor condicionante del resultado.

ii. Estudios previos del espesor del flap

Los primeros trabajos evaluando el espesor del flap tallado con LFS continuaron basándose en su medida mediante la valoración intraoperatoria ultrasónica por el método de sustracción. Se obtenían unos flaps más próximos al objetivo, no había la discordancia en el etiquetado del MK, la desviación estándar observada era mucho menor en LFS que en MK, y el rango mucho más estrecho (78-155 μm de Intralase frente a 25-250 μm de Hansatome)²⁸⁷. En la extensa revisión bibliográfica realizada (Anexo II), se observa que tanto la desviación estándar como el rango de espesor de los flaps habla de una mayor regularidad y precisión en el corte del LFS que en el MK, sirvan de ejemplo los rangos obtenidos con FS200 (99-105 μm)²⁸⁸, FS60 (99,25-119,5 μm)²⁰⁹ o Ziemer-LDV Z6 (84-97 μm)²⁸⁹.

Frente a la morfología meniscada del MK ya conocida²¹⁴, el LFS obtenía flaps más planos y homogéneos en toda su extensión. Alió y Piñero²¹⁷ usan para su medida VHF-US (Artemis 2, Ultralink LLC, St Petersburg, FL, EEUU) para describir el espesor del flap en

diferentes puntos tras LASIK. Comparan los flaps obtenidos con Moria M2, Carriazo-Pendular o Intralase, no encontrando diferencias significativas en el espesor central pero sí en la periferia, donde es mayor el espesor con Moria M2. Von Jagow y Kohnen²³³ constataron estas diferencias entre el MK y LFS. Con OCT-SA compararon el flap creado por un MK Zyoptix XP con el de Intralase. Observaron que Intralase lograba un flap más regular y preciso, con una diferencia máxima de espesor entre los distintos puntos medidos de 13 μm , mientras que la morfología meniscada de MK presentaba una diferencia intraflap media de 45 μm .

Incluso, al comparar distintas plataformas LFS, aunque presenten una morfología plana, se pueden encontrar ciertas diferencias según el mecanismo de funcionamiento (el sistema de vacío, la interfaz de paciente curva o plana...)²¹⁰. Vemos en el metaanálisis realizado por Huhtala²⁸¹, que aun siendo muy precisos y separándose poco del espesor objetivo (FS60, 0,6 μm ; FS200 0,03 μm ; Visumax, 10,6 μm , Femto LDV, -5,3 μm) sigue habiendo diferencias, y cierta heterogeneidad que se traduce en mayor DE (FS60, 12,4 μm ; FS200, 14,3 μm , Visumax, 23,3 μm , Femto LDV, 8,2 μm).

iii. Complicaciones propias del LFS

Toda nueva tecnología conlleva nuevas complicaciones asociadas a su uso. De la mano del LFS aparecieron el síndrome de fotosensibilidad transitorio (TLSS- transient light sensitivity syndrome), la capa opaca de burbujas transitoria (OBL-opaque bubble layer) y el deslumbramiento en arco iris (rainbow glare). Estos eventos aparecen en su mayoría asociados a la elevada energía empleada en la aplicación del LFS, y se han reducido con la aparición de las plataformas de alta frecuencia y baja energía.

Intraoperatoriamente, las complicaciones más comunes son la pérdida de succión, OBL o adherencias. En cualquiera de estos casos, el procedimiento puede abortarse y demorarse hasta que la córnea haya recuperado su transparencia normal y un nuevo flap tallarse desde cero, minimizando las complicaciones asociadas a un MK.

El tallado del LFS se basa en una capa de burbujas de gas adyacentes. Estas burbujas que están sometidas a alta presión pueden, por distintos motivos, migrar hacia zonas de menor resistencia. Por ello, los distintos LFS tienen diferentes sistemas para facilitar el escape y liberación de este gas, sea un bolsillo (pocket) como la familia Intralase (incluido iFS-150 kHz) (fig.16), un túnel extracorneal como FS200 (fig.17) o un tallado más allá del borde como el LenSx (fig.18).

Se ha descrito que una migración transepitelial del gas, que está penetrando en el espacio de corte (epithelial gas breakthrough), puede “perforar” el flap, de forma que deja “puentes” sin cortar en esa zona y no permite el correcto tallado del flap, ya que el láser no ha actuado correctamente en la zona de la burbuja. En sentido contrario, las burbujas también pueden aparecer en cámara anterior²⁹⁰, aunque no condicionan el resultado visual pueden interferir en el reconocimiento pupilar del eye-tracker del láser excimer, y sigue sin estar claro su origen: migración a través de la malla trabecular o pulsos de LFS que directamente afectan al acuoso. Si las burbujas no logran pasar uniformemente por el área pretendida, pueden persistir algunas áreas de adhesión del flap. Si estas áreas son pequeñas, pueden disecarse manualmente, pero áreas mayores o adhesiones coalescentes pueden desgarrar el flap²⁹¹.

Las burbujas pueden acumularse en capas superficiales del estroma creando una opacidad difusa (OBL)²⁹². Un exceso de OBL o una densidad de burbujas alta puede interferir en la disección del flap, en la medida del estroma residual, y en el reconocimiento de la pupila / iris por parte del “eye-tracker” del excimer. Se ha descrito una mayor incidencia de OBL en córneas gruesas y flaps pequeños²⁹³ y una relación directa con un factor de resistencia corneal alto²⁹⁴. Presumiblemente, una mayor resistencia a la deformación de la córnea dificulta la migración del gas, restringe su difusión y permanece “secuestrado” entre lamelas corneales. Si finalmente supone un problema para levantar el flap y aplicar el excimer, puede aplazarse el procedimiento para otra sesión quirúrgica sin que ello condicione el resultado.

Postoperatoriamente, hay una mayor incidencia de DLK tras FS-LASIK que tras LASIK convencional²⁹⁵, en parte debido a la mayor liberación de energía en la interfase por el empleo

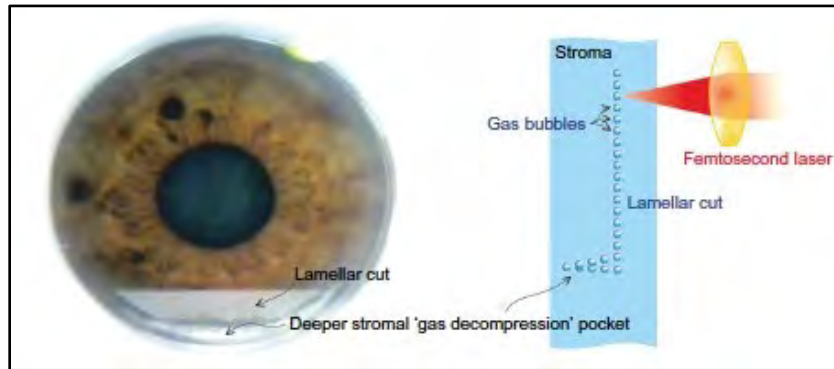


Figura 16. iFS-150 kHz: pocket (obtenido de Kanellopoulos J, 2013²⁹⁶).

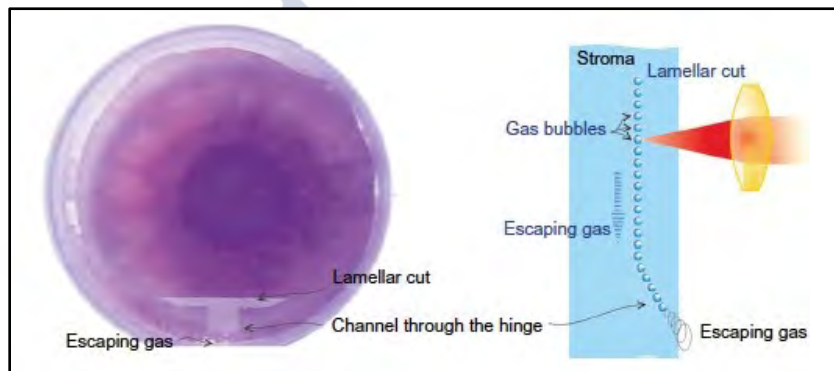


Figura 17. FS200: túnel para liberar gas (obtenido de Kanellopoulos J, 2013²⁹⁶).

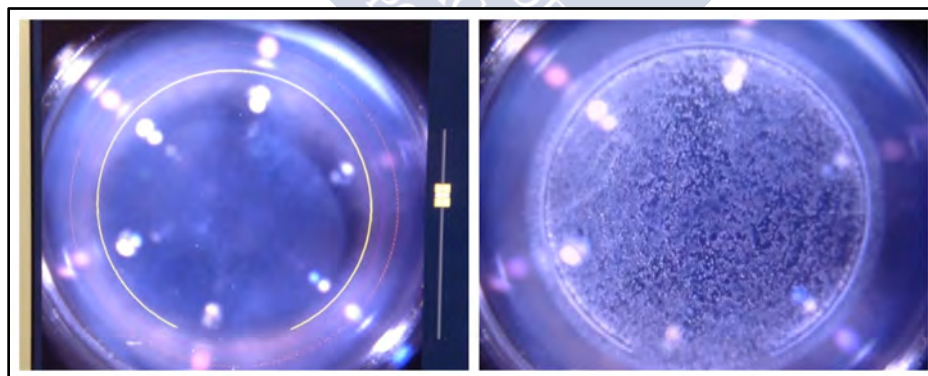


Figura 18. LenSx: tallado de mayor diámetro que el propio flap para liberar gas (Cortesía WetLab Alcon, Novartis, Barcelona).

de 2 láseres²²³ y asociado a flaps muy finos y pacientes jóvenes²⁹⁷. Actualmente, al optimizarse el uso de energía en el corte y la aparición de láseres de alta frecuencia y baja energía, la DLK es un problema menos frecuente.

El TLSS²⁹⁸ suele presentarse en las primeras 6 a 8 semanas tras la cirugía, si bien el uso intensivo de esteroides en el postoperatorio inmediato descende su incidencia de 2,8% a 0,4% y no compromete el resultado visual final. Se especula que es debido al uso de alta energía, ya que al aumentar la frecuencia de trabajo y reducirse la energía requerida, la incidencia de este fenómeno ha bajado.

El deslumbramiento en arco iris o rainbowglare²⁹⁹ es un fenómeno visual causado por la dispersión de la luz en la cara posterior del flap. Debido a la impronta del patrón de burbujas, de tamaño y espaciado regular, creada por el LFS, la luz de una fuente puntual se dispersa siguiendo un patrón radial de modo que la luz blanca (policromática) forma líneas de color de acuerdo al espectro del frente de onda (fig. 19). Se ha asociado a una distancia entre spots mayor de 3 μm , a mayor energía empleada³⁰⁰ y a intervalos mayores entre revisiones del equipo²⁹⁹. Es un fenómeno habitualmente autolimitado, pero caso de no serlo, la queratectomía fototerapéutica o fotorrefractiva (en caso de refracción residual) sobre la cara posterior del flap regulariza la interfase y soluciona el síntoma³⁰¹.

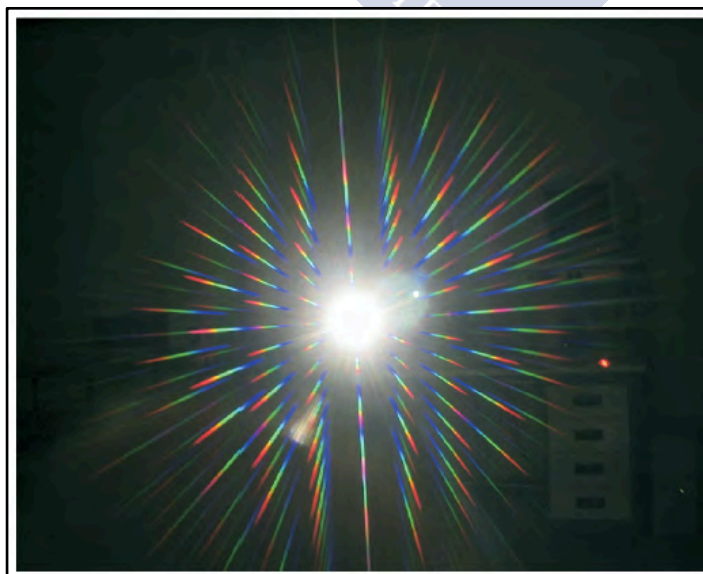


Figura 19. Representación del rainbowglare. (Tomado de Bamba et al. 2009³⁰²)

Los desplazamientos de flap y el endocrecimiento epitelial son dos posibles complicaciones tras cirugía LASIK. En una serie³⁰³ de 41.845 pacientes, con 23.997 ojos tratados con MK y 57.241 con LFS, se encontró un 0,033% (8 ojos) de flaps desplazados a las 48h en el grupo MK y 0,003% (2 ojos) en el grupo LFS, siendo la OR 10.53 veces mayor en el grupo MK. La posibilidad de elegir el ángulo del side-cut en el LFS permite tallarlo en vertical y, por tanto, dificultar el endocrecimiento epitelial. Kamburoglu y Ertan³⁰⁴ publicaron una serie de 6.415 cirugías primarias con LFS donde solo se detectaron 2 casos de endocrecimiento, sin comprometer el resultado visual. En la serie publicada por Letko y cols.³⁰⁵, en cirugías de retratamiento, encontraron 11 endocrecimientos en el grupo MK (132 ojos) y solo 2 casos en el grupo LFS (140 ojos), lo que apoya la hipótesis de la geometría más favorable del side-cut. Además, parece que la reacción inflamatoria producida en la interfase y la rugosidad de las dos caras corneales enfrentadas hace que la adhesión del flap sea mayor^{306,307} con el tallado del LFS.

Se ha comprobado que LFS es menos traumático para el epitelio. Según series, se ha reportado entre un 7,7% y un 9,6% de erosiones epiteliales con MKs y ninguna en el grupo LFS²⁸⁷. Vistas las complicaciones asociadas al LFS, y su escasa afectación en los resultados visuales, se confirma la seguridad del procedimiento y las ventajas sobre el MK.

5. Calidad óptica ocular: Aberrometría corneal

Las aberraciones corneales son un indicador de la calidad óptica de un medio. Todo sistema óptico posee aberraciones, y el ojo humano no es una excepción. Por el mero hecho de tener un flap, las aberraciones corneales sufren cambios respecto a su estado basal. A continuación, se explicará en qué consisten y cómo influye el flap en las mismas³⁰⁸.

a. Medida de las aberraciones ópticas

Las primeras investigaciones al respecto de las aberraciones oculares fueron de la mano del filósofo alemán Cristopher Scheiner, físico y astrónomo, jesuita alemán, profesor de

la Universidad de Ingolstadt, que publicó el trabajo “Oculus sive Fundamentum optikum” en 1619³⁰⁹. En su experimento, un disco con dos pequeños agujeros (uno central y otro en la periferia del disco) se posicionaba delante del ojo. Considerando una fuente de luz lejana, cuyos rayos de luz alcanzan el disco de forma paralela, si el individuo localizado tras el disco es emétrepe, verá un único punto luminoso, pues ambos rayos se unirán en la fóvea. En cambio, si tuviese alguna ametropía, por ejemplo, una miopía por estar más familiarizados con este concepto, los rayos que han pasado a través de los orificios del disco se cruzarán delante de la retina (fig. 20). En aquellos tiempos, la corrección había de realizarse con un lente positivo o negativo según necesidad.

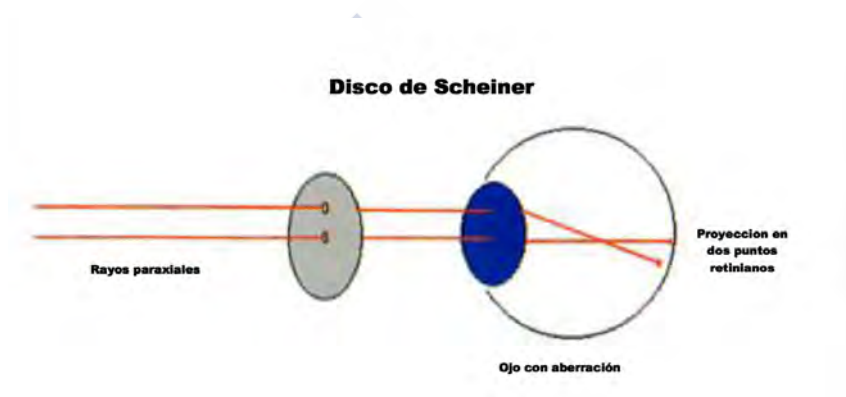


Figura 20. Disco de Scheiner. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003³⁰⁸)

Si el paciente tuviese una alteración diferente de la miopía o la hipermetropía (es decir, desenfoque), lo que sería un astigmatismo, el procedimiento debía variarse. Para ello, en 1961, Smirnov utiliza una fuente fija puntual de luz para el agujero central, y una luz móvil para el orificio periférico (fig.21). De este modo, en cada meridiano puede modificarse la posición y por tanto el ángulo de incidencia del ángulo periférico, haciéndolo coincidir con el rayo central en la retina. Midiendo el desplazamiento de la luz móvil, se podía determinar la corrección necesaria en ese punto de la pupila, pudiendo determinar el astigmatismo del paciente en múltiples meridianos.

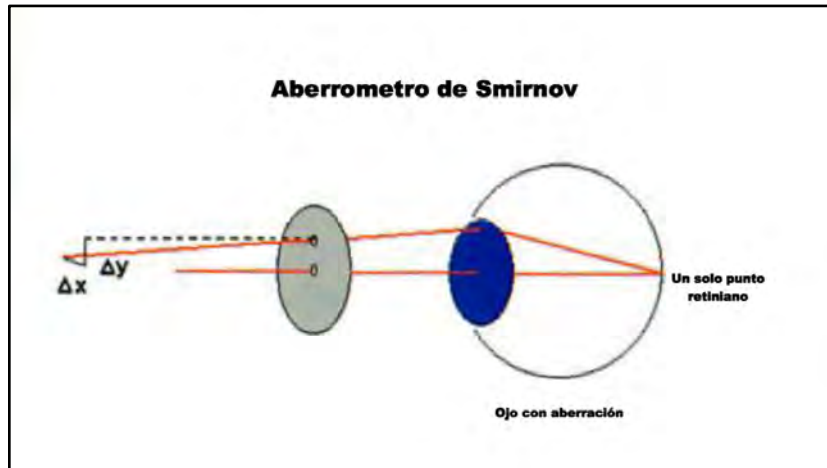


Figura 21. Aberrómetro de Smirnov. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003³⁰⁸)

Antes que Smirnov, Tschernig³¹⁰ construyó en 1894 un instrumento que consistía en una rejilla superpuesta a un lente esférico de 4 D, proyectando su imagen en la retina y, solicitando al paciente que mirase a la luz distante, este había de dibujar el patrón de la rejilla que estuviera viendo (fig.22). De este modo, se obtenía una medida subjetiva de las aberraciones.

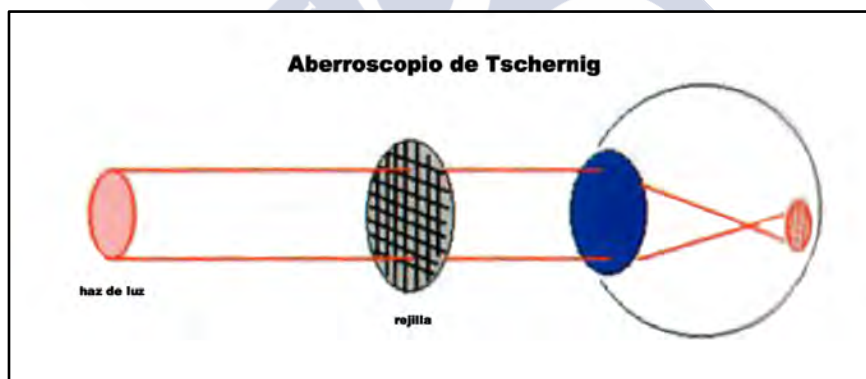


Figura 22. Aberroscopio de Tschernig. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003³⁰⁸).

Lo que pudiera parecer una mezcla de ambos conceptos es lo que Hartmann propuso a principios del siglo XX³¹¹. Se trataba de una superficie circular con aperturas que podía emplearse para el análisis de aberraciones ópticas. En 1971, Shack mejoró este instrumento³¹², utilizando varios microlentes en lugar de los múltiples agujeros de la pantalla de Hartmann, de forma que podía definir mejor la imagen en el plano focal para cada haz de rayos. Esto sería conocido como sensor de Hartmann-Shack (HS).

En 1994 se dio uno de los más grandes avances para lograr un instrumento que permitiese la medida objetiva de las aberraciones ópticas. Liang y cols.³¹³ adaptaron un sensor de frente de onda de HS (que se habían utilizado hasta entonces en los telescopios de los observatorios para medir y corregir las aberraciones³¹⁴ causadas por la turbulencia de nuestra atmosfera) a un sistema óptico (figs. 23 y 24), tomaron fotos de los ojos, y calcularon a posteriori las aberraciones, empleando polinomios de Zernike, que se comentarán más adelante.

Para que la aberrometría sea una técnica objetiva, ha de invertirse la propagación de la luz, de forma que el punto de luz se encuentre en la retina. Suponiendo este punto que emite luz en la retina, en un ojo ideal y emétrepe, en su salida a través de la pupila emitirá un frente de onda plano. Al hablar de frente de ondas, entramos en el terreno de la óptica física y la naturaleza ondulatoria de la luz. Las ondas, en física, se describen en función de su longitud de onda, velocidad, amplitud y fase. La fase de una onda está determinada por la posición de la cresta de la onda. El frente de onda de un haz de múltiples rayos, y por tanto múltiples ondas, lo determina la conexión entre crestas de ondas vecinas (fig. 25). Volviendo a dicho ojo ideal, las ondas que emergen del mismo están en fase, describiendo un frente plano.

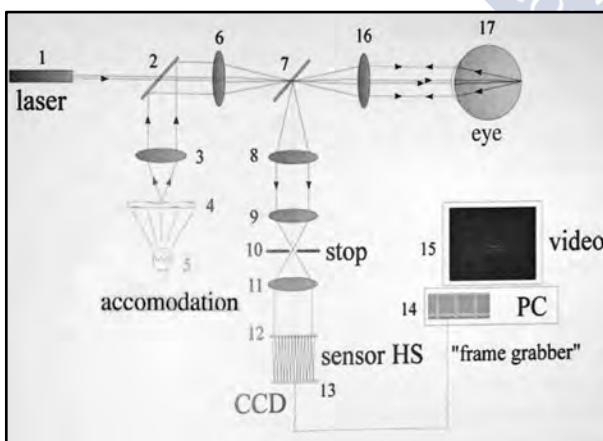


Figura 23. Esquema del montaje empleado por Liang para medir las aberraciones oculares. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003³⁰⁸).

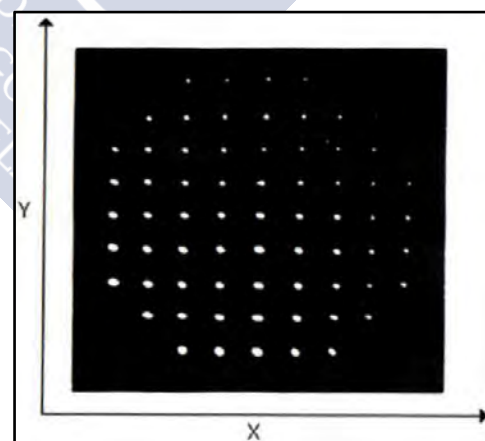


Figura 24. Ejemplo de imagen formada en el plano CCD del sensor HS. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003³⁰⁸).

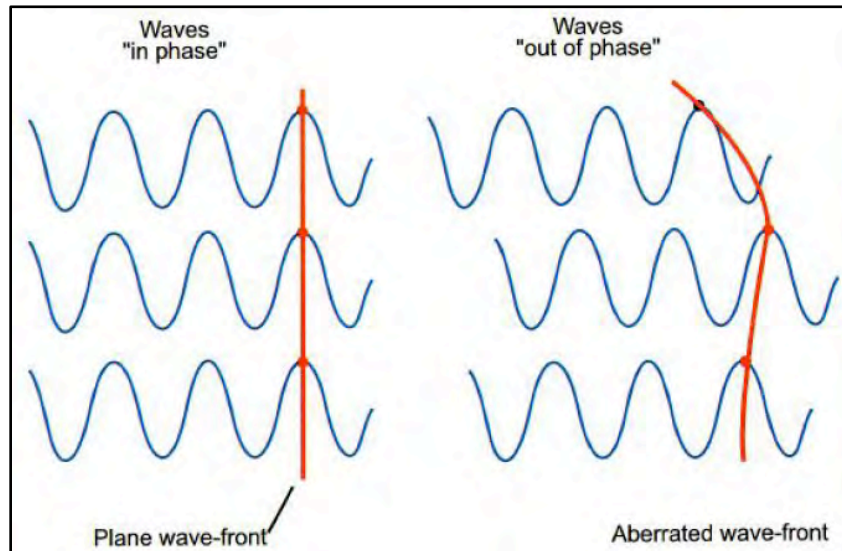


Figura 25. Ondas en fase y fuera de fase. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003³⁰⁸).

El sensor de HS permite registrar, a través de una cámara CCD (charge-coupled device, cuyos creadores Willard Boyle y George E Smith recibieron en 2009 el Nobel de Física por este invento) el frente de onda emergente del ojo. Cada una de las lentes del sistema (o "array") del sensor HS anterior a la CCD enfoca un haz de luz en la misma. Si el frente es plano, perfecto y sin aberraciones, se enfocará en el eje óptico correspondiente de cada lente del sistema. En el ojo humano real, con su complejo sistema óptico, la refracción retarda algunas ondas respecto de otras, no siendo el frente de onda resultante plano, sino curvado (fig.26). La desviación de cada punto sobre el ideal esperado teóricamente en cada lente será la distorsión del frente de onda real, que podrá medirse en micras, en tanto que es el desplazamiento del haz a su paso por el sistema con respecto a la trayectoria ideal.

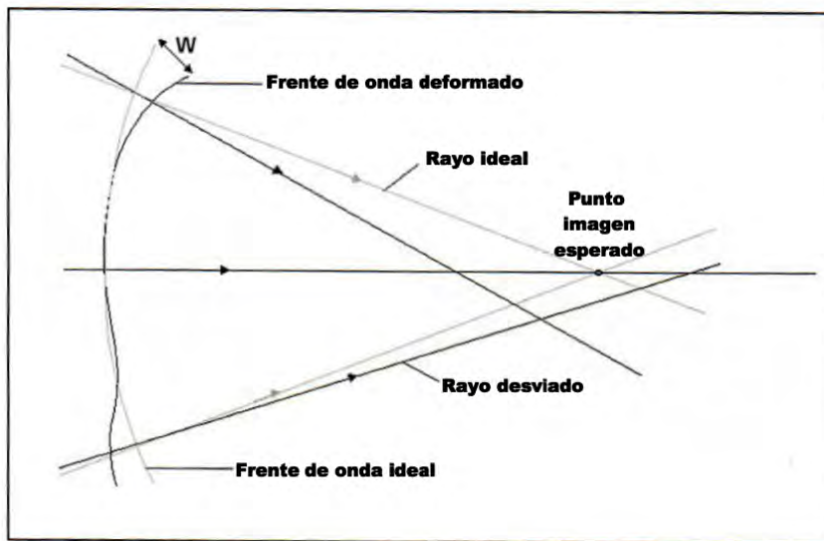


Figura 26. Aberración del frente de onda. Los rayos formadores de imagen no convergen en un único punto. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003³⁰⁸).

Es importante no obviar la pupilo-dependencia de las aberraciones, siendo mayor la magnitud de la aberración a mayor diámetro pupilar. Esto ha de tenerse en cuenta a la hora de su estudio, ya que habitualmente se consideran diámetros de 6 mm, pero de no ser así los resultados no serían comparables entre series. En la práctica clínica, esto quiere decir que un paciente con un diámetro pupilar elevado está más expuesto a los fenómenos indeseables de las aberraciones inducidas por ablaciones corneales con zonas ópticas pequeñas, mientras que en el paciente que tenga una pupila menor no se manifestarán las mismas. Las aberraciones se expresan habitualmente en RMS (root mean square o raíz cuadrada del error cuadrático medio), una magnitud que es la desviación media (en μm) de todo el frente de onda con respecto a esos puntos teóricos. A mayor RMS, mayor aberración.

El frente de onda es un ente teórico y complejo, que permite resumir en una superficie geométrica las características y calidad de un sistema óptico determinado (sin considerar fenómenos como la dispersión o la difracción). La forma más popular de describirlo es descomponerlo en partes más sencillas mediante polinomios de Zernike. El primer trabajo en que se introducen dichos polinomios data de 1977, Howland³¹⁵ empleó un aberroscopio subjetivo para estudiar 55 ojos, encontrando que las aberraciones de tipo coma predominan la estructura de aberraciones para todos los tamaños pupilares, de ahí su importancia en la

calidad visual. No nos introduciremos en los aspectos matemáticos de por qué la técnica ha llegado a ser tan popular para describir las aberraciones de onda, pero sus fortalezas se encuentran en que los polinomios forman una base ortogonal y presentan simetría rotacional, lo que les hace ideales para describir aberraciones ópticas a través de una pupila redonda, estando cada polinomio asociado con una aberración típica.

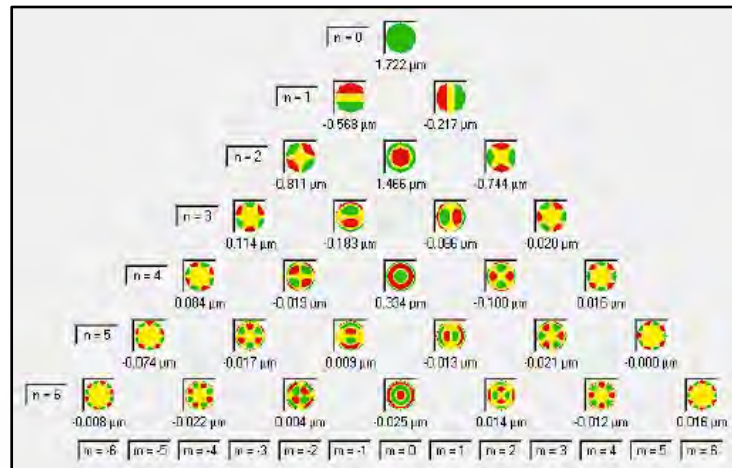


Figura 27. Disposición piramidal de los módulos de Zernike (Pentacam, Oculus, Wetzlar, Alemania).

Cada polinomio de Zernike consta de 3 componentes: radial, azimutal y un factor de normalización. Es habitual emplear la notación con doble índice Z_n^m donde el subíndice “n” hace referencia al orden o componente radial de mayor potencia y el superíndice “m” a la frecuencia azimutal o meridional del componente sinusoidal. Es decir, $m = 0$ se refiere a una forma concéntrica, como la aberración esférica; $m = \pm 1$ a una forma bilateral, como puede ser el coma; $m = \pm 2$ a una forma ortogonal como el astigmatismo, etc. Para cada orden radial n, existen tantos términos como n+1, lo que origina la famosa disposición piramidal (Fig. 27) de los módulos de Zernike.

b. Aberraciones de bajo y alto orden

Se llaman aberraciones de bajo orden a aquellas que pueden corregirse por métodos ópticos convencionales, como gafas, LC, o la propia cirugía refractiva. Son los órdenes 0 (pistón, suele ignorarse por su nulo efecto en las aberraciones clásicas), orden 1 que incluye

el tilt o inclinación, vertical (Z_1^{-1}) y horizontal (Z_1^1) (pueden corregirse con prismas) y orden 2 donde se encuentra el desenfoque (Z_2^0) (miopía o hipermetropía) y dos términos de astigmatismo primario (cartesiano Z_2^2 , y oblicuo Z_2^{-2}).

Se consideran HOAs las de orden 3 y mayores, son aquellas que no pueden corregirse por medios ópticos sencillos, aumentan con la edad y se compensan parcialmente con la miosis senil. En las aberraciones de orden 3 tenemos el coma primario, vertical Z_3^{-1} y horizontal Z_3^1 , y el trefoil primario, de nuevo vertical Z_3^{-3} y horizontal Z_3^3 , que son formas multilobuladas de astigmatismo, al igual que el tetrafoil ($Z_4^{\pm 4}$), pentafoil ($Z_5^{\pm 5}$) y hexafoil ($Z_6^{\pm 6}$). En el orden 4, la principal es la aberración esférica primaria (Z_4^0), pero reaparecen formas secundarias de astigmatismo ($Z_4^{\pm 2}$), y el mencionado tetrafoil. A partir del cuarto orden, el impacto de las aberraciones en la calidad visual es mínimo, pero la mayoría de los estudios publicados sobre aberrometría consideran hasta el orden 5 o 6. Así, en el orden 5 encontramos el coma secundario ($Z_5^{\pm 1}$), el trefoil secundario ($Z_5^{\pm 3}$) y el pentafoil ($Z_5^{\pm 5}$). Por último, en el orden 6 reaparece la aberración esférica, ahora secundaria (Z_6^0), el astigmatismo terciario ($Z_6^{\pm 2}$), tetrafoil secundario ($Z_6^{\pm 4}$) y el hexafoil ($Z_6^{\pm 6}$). Al hablar de aberraciones coma-like, se hace referencia al coma primario ($Z_3^{\pm 1}$) y secundario ($Z_5^{\pm 1}$), mientras que en la esférica-like serán las esféricas primarias (Z_4^0) y secundaria (Z_6^0)³¹⁴.

En las ecuaciones de Zernike, los polinomios representan la fórmula, pero precisamos la magnitud de cada aberración. Dado que algunos toman valores positivos y otros negativos, se prefiere emplear la RMS mencionada anteriormente, una suerte de media geométrica o desviación típica global de la función, que se computa como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los coeficientes.

Dado que la mayor parte de aberraciones del ojo provienen de la córnea, y en cirugía refractiva corneal actuamos directamente sobre la misma, interesa su conocimiento con independencia del total de aberraciones ópticas oculares. Al depender las aberraciones de la geometría de las superficies que atraviesa la luz, es posible extrapolar los datos aberrométricos de los topográficos, obteniendo mapas de aberraciones que emplean la

expansión de Zernike. Con los topógrafos basados en discos de Plácido solo podremos obtener los datos de la cara anterior mientras que, con los sistemas de elevación, sean basados en cámara de Scheimpflug, hendidura u OCT, podremos obtener datos de la cara posterior, si bien son de menor entidad habitualmente.

Extraer las aberraciones a partir de la topografía presenta ventajas con respecto a los aberrómetros tipo HS u otros instrumentos específicos, de forma que los han desplazado de la práctica clínica habitual: permiten ahorrar espacio, la resolución espacial es mejor (más puntos analizados en la córnea) y ahorran tiempo en el flujo de trabajo habitual. En contra, no miden frentes de onda reales, sino uno teórico en base a la morfología corneal. Por último, no toda la superficie corneal tiene la misma importancia, por ello es importante definir el diámetro pupilar a tener en cuenta.

c. Influencia de las aberraciones de alto orden en la cirugía refractiva corneal

Las HOAs influyen negativamente sobre la calidad visual del individuo, aumentando frecuentemente tras la corrección con láser en córnea (sobre todo, aberración esférica y coma) y siendo más acusadas cuando se emplean zonas ópticas pequeñas. Es conocido que el patrón de ablación del láser excimer influye sobre las HOAs, lo que ha sido motivo de la aparición de distintos patrones a fin de minimizar su influencia. Las ablaciones optimizadas por frente de onda (wavefront-optimized - WFO) emplean una aberración esférica precalculada para crear un perfil de ablación esférico^{317,318}. Las ablaciones guiadas por frente de onda (wavefront-guided) emplean aberrómetros para medir las HOAs (fig.28), tras lo cual se genera un patrón personalizado para tratar el total de HOAs del ojo (fig.29)³¹⁹. Las ablaciones personalizadas guiadas por topografía (Topography custom ablation - T-CAT) intentan mantener la asfericidad corneal y neutralizar sus irregularidades, siendo un método de corrección efectivo en córneas irregulares donde la aberrometría no es fiable³²⁰.

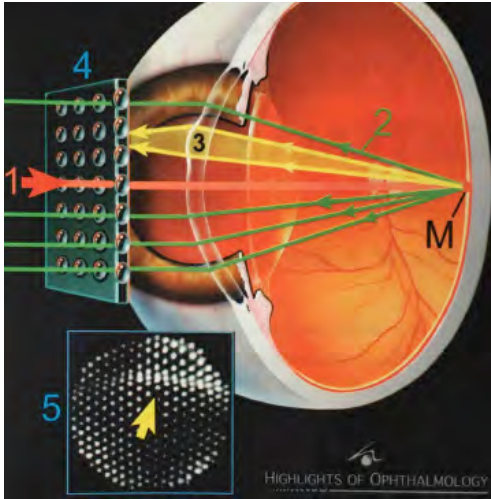


Figura 28. Irregularidad corneal causante de las aberraciones. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003³⁰⁸).

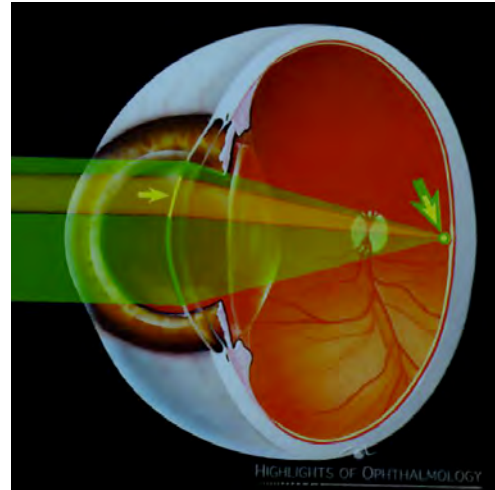


Figura 29. Corrección de la irregularidad mediante ablación guiada por frente de onda. (Tomado de Boyd y Agarwal, 2003³⁰⁸).

En el año 2012, Au y Krueger³²¹ reportaron, empleando el LFS FS200 y el excimer Allegretto 400, buenos resultados visuales tras WFO LASIK, sin inducción significativa de aberración esférica en todos los rangos de defecto refractivo estudiados, pero si un aumento significativo en el coma y total de HOAs para miopías moderadas (-3 a -6 D) y altas (> -6 D).

En un reciente estudio, comparando los resultados tras WFO y T-CAT en ojos contralaterales, empleando los mismos LFS y láser excimer que el anterior estudio mencionado, Shetty y cols.³²² encontraron niveles de precisión, seguridad y eficacia similares entre ambos grupos, con resultados equivalentes tras LASIK miópico, con menor inducción de aberraciones de alto y bajo orden en los ojos operados mediante T-CAT.

Por tanto, uno de los factores inductores de aberraciones corneales, la ablación corneal, se ha mejorado con cada nueva generación de la tecnología. Por otro lado, el flap por sí mismo podría jugar un papel inductor de aberraciones ópticas, influenciado en parte por su morfología y regularidad, cuestión que se desarrollará en el siguiente punto.

d. Cambios aberrométricos inducidos por el flap: MK vs LFS.

Aunque se pueden encontrar ciertas controversias en los resultados publicados, parece bien establecido que la mayor uniformidad obtenida por el LFS favorece una menor inducción de aberraciones por el propio flap. Si bien el grueso de aberraciones viene inducido por la ablación, los cambios debidos al flap tienen su importancia, sobre todo cuando realizamos tratamientos guiados por frente de onda preoperatorio, ya que esas condiciones pueden cambiar en el instante siguiente al tallado del flap.

Para medir de forma aislada la influencia del flap en las aberraciones, algunos autores diseñaron estudios en 2 pasos, tallando el flap primero y esperando varias semanas para realizar la ablación. Waheed y cols.³²³ emplearon dos MKs (Moria M2 y Alcon SKBM) para crear el flap, tratando con excimer 1 mes después. Encontraron que todas las aberraciones, excepto el coma, aumentaban de forma significativa en ambos microqueratomos, lo que no apoya la teoría de que el coma inducido era condicionado en parte por la posición de la bisagra. Además, un ligero cambio hacia la hipermetropía se podía hallar en la refracción tras 1 semana y 1 mes en los flaps tallados con M2, no así con SKBM, con lo que concluyeron que los cambios en las aberraciones de bajo orden son MK-dependientes.

Con un diseño similar, pero espaciando tallado de flap y ablación 10 semanas, Tran y cols.³²⁴ compararon las aberraciones inducidas por Intralase y Hansatome. Al igual que Waheed y cols.³²³, encontraron que las aberraciones de bajo orden se ven influenciadas por el MK empleado, viendo la misma tendencia a la hipermetropía tras el tallado mecánico. Observaron un aumento de las HOAs (trefoil y tetrafoil) en los flaps de Hansatome, pero no en el grupo Intralase, que es más respetuoso en la inducción de aberraciones o cambios en la refracción. Tras la ablación correctora, en ambos grupos se aumentó la aberración esférica, como cabría esperar, aunque no de modo estadísticamente significativo.

Distintos estudios comparativos demostraron que las HOAs aumentaban postoperatoriamente en ambos casos, siendo el coma bastante similar, si bien el LFS parece

modificar menos la aberración esférica en unas series³²⁵ y, en cambio en otras encuentran una mayor inducción de las mismas³²⁶. A largo plazo (seguimiento a 4 años) se ha visto que la inducción de HOAs postoperatorias en la cara anterior, donde tiene lugar el tallado de flap y la ablación, permanece estable con ambos métodos³²⁷.

Recientemente, el grupo de Reinstein³²⁸ ha publicado en un estudio retrospectivo sus datos comparativos de aberraciones inducidas por Hansatome y Visumax, al menos 3 meses tras la cirugía. Las córneas con flaps mecánicos presentaron un mayor trefoil y coma horizontal, sin cambios en las HOAs (excepto por la aberración esférica) de los flaps de Visumax. No hallaron cambios en el coma relacionados con la posición de la bisagra, pero es interesante como, al analizar sus datos previamente publicados³²⁹ al respecto del mapa topográfico del flap creado con Hansatome, se observa un fuerte parecido con el patrón del trefoil inducido, lo cual apoya la importancia de un flap regular para minimizar las aberraciones inducidas. Además, es conocido que se obtiene mejor visión y resultados refractivos en un lecho estromal regular³³⁰, lo cual es más fácil de obtener con un LFS.

6. Densidad corneal y calidad óptica

a. Scattering y otros fenómenos

La calidad visual depende de factores ópticos y neurológicos. Dentro de los factores ópticos que pueden afectar a la calidad de la imagen formada en la retina se encuentran las aberraciones ópticas (explicadas en el epígrafe 5. de esta introducción), los fenómenos de difracción, la difusión o “scattering” y el glare (fig. 30).

La difracción es un fenómeno por el cual la luz se desvía cuando atraviesa un sistema con una apertura de un tamaño determinado, en el caso que nos compete, la pupila. La difusión (en adelante “scatter”, por ser un anglicismo habitualmente empleado en la literatura), en cambio, se debe a la turbidez o “resistencia al paso de luz” que ofrecen los medios ópticos que atraviesa.

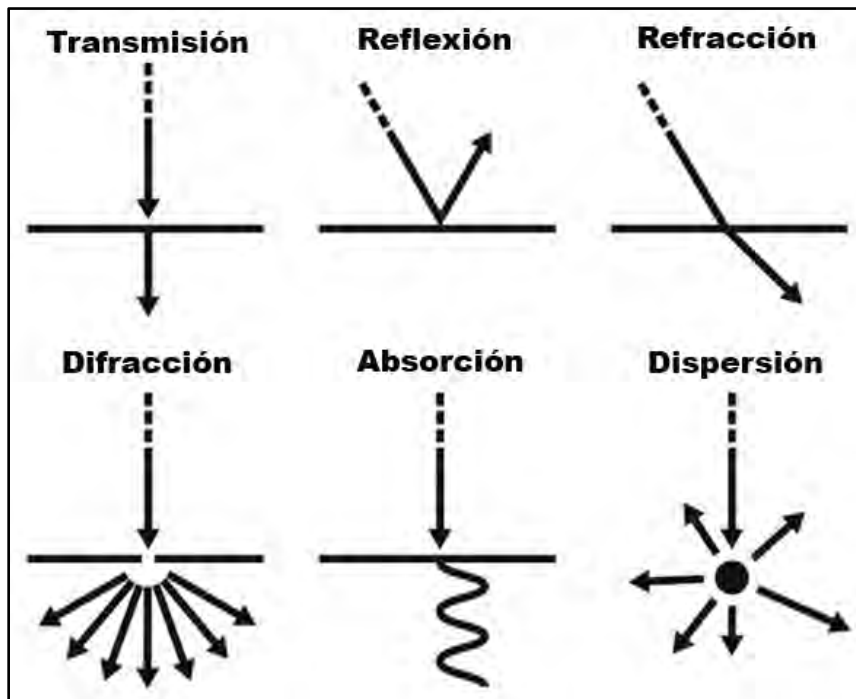


Figura 30. Fenómenos ópticos.

Está reconocido que la córnea mantiene su transparencia en virtud de ciertos paradigmas: 1) densidad de las fibrillas de colágeno, 2) diámetro de las fibrillas de colágeno, 3) diferencia en el índice de refracción entre fibrillas y sustancia interfibrilar, 4) el propio grosor estromal y 5) su estructura altamente organizada³³¹ donde las fibrillas se disponen de forma que se produce una interferencia destructiva en la luz dispersada, y la que continúa hacia la retina lo hace aprovechándose de la interferencia constructiva³³². La córnea sana, en condiciones normales, ni absorbe luz ni la dispersa de forma significativa. Ante cualquier alteración de estos puntos, como pudiera ser el edema corneal o la inflamación, se ve modificada la relación entre fibrillas y matriz extracelular, disminuyendo la transparencia corneal y aumentando el scattering, influyendo negativamente en la calidad visual percibida³³³.

La luz que al dispersarse se desvía más de 90°, retrodispersión (en adelante “back-scatter”, por la difusión del término en la literatura), supone una reducción de la luz que llega

a la retina. En cambio, la que se desvía menos de 90°, dispersión frontal (“forward-scatter”), produce un cambio en la luminosidad de la imagen retiniana, reduciendo su contraste³³⁴ que es percibido por el paciente como una pérdida de AV y aumento del deslumbramiento (glare)³³⁵. El haz que aparecía tras cirugía corneal de superficie, comprometiendo la transparencia corneal, no es más que consecuencia del back-scatter. Este haz subepitelial se clasifica habitualmente de forma subjetiva desde 0 (no detectable) hasta 4 (cámara anterior no visible), en saltos de 0,5, siendo un método rápido y sencillo, pero poco sensible y reproducible³³⁶, sobre todo a efectos de investigación, publicación y comparación de datos obtenidos.

El último de estos fenómenos que afecta la calidad visual, el glare, es resultado del forward-scatter, pero su relación no ha sido bien estudiada. Tradicionalmente se ha dividido en incapacitante, cuando compromete el rendimiento visual del individuo, y el descrito como discomfort, que no se traduce en cambios en una medida de función visual. El incapacitante debido a opacidades puede explicarse como un velo luminoso debido a la luz dispersada a su paso por la opacidad.

b. Métodos de estudios de la densidad óptica

Dentro de los sistemas de imagen de segmento anterior no invasivos y fácilmente trasladables al ámbito de la clínica habitual, las cámaras de Scheimpflug se aprovechan del back-scatter para registrar y reconstruir la imagen diagnóstica en forma de mapas de topografía, paquimetría y profundidad de cámara anterior. Además, permite componer un mapa cuantitativo del back-scatter en distintas regiones de la córnea, llamado mapa densitométrico. En las propiedades de estos últimos es en lo que se basan los estudios sobre la caracterización de las córneas en distintas situaciones (tras PRK³³⁷, queratitis³³⁸, cross-linking³³⁹, etc).

La microscopía confocal también permite el estudio del estroma corneal, a mayor aumento y resolución, con una profundidad de campo entre 10 y 26 μm y una resolución

lateral entre 1 y 2 μm . Simplificando, una luz puntual, a través de un agujero estenopeico, se enfoca en el tejido a estudio mediante una lente. La luz reflejada por el tejido en ese punto es registrada por un objetivo paralelo con otro estenopeico. La luz que pasa por esta segunda apertura se recoge por un sensor. Al estar la fuente de luz y el sensor enfocados en el mismo punto, recibe el nombre de confocal³⁴⁰. Su estudio se limita a un punto, o a una hendidura, en el plano focal. En la práctica, un sistema de aperturas se emplea para examinar múltiples puntos simultáneamente, escaneándose a velocidad suficiente para que pueda recogerse una imagen. El uso estandarizado de microscopía confocal para la medida del “haze” podría permitir su medida de forma objetiva, identificar su origen y seguir su progresión o regresión.

Es fundamental, como soporte de conocimiento para esta tesis, el trabajo publicado por McLaren y cols.¹⁹⁸ al respecto de los cambios en densidad queratocitaria 5 años tras LASIK convencional y FS-LASIK. Aleatorizado un ojo a MK y el otro a LFS, tras una medida basal preoperatoria, siguieron a los pacientes con confocal 1, 3 y 6 meses, y 1, 3 y 5 años tras la intervención. Partían de la hipótesis de que tras el tallado con MK los queratocitos se degradan mayoritariamente por apoptosis, mientras que tras LFS lo hacen principalmente por necrosis, lo que tiene más influencia sobre el tejido circundante¹⁷⁵. Si suponemos que la pérdida de queratocitos afecta negativamente a las propiedades ópticas del flap, la dispersión de la luz y otras propiedades deberían cambiar de forma proporcional, y si distintos métodos de obtener flaps generan respuestas tisulares distintas, estas propiedades también podrían ser dependientes de ello. Encontraron un descenso del 20% en la densidad queratocitaria del flap el primer año, que se mantuvo durante los 5 años de seguimiento, sin cambios en AV ni en las HOAs y sin haber diferencias debidas al método empleado para el tallado del flap. El back-scatter, en cambio, fue menor de lo esperado vista la relación lineal, directamente proporcional, establecida con la densidad celular en el grupo control. Una posible explicación es el menor número de queratocitos disponibles para dispersar la luz, pero además se sugiere que las propiedades del tejido en esta región pudiesen haber cambiado más allá de un mero cambio en el recuento celular que parece hacer del flap un tejido más transparente.

El estudio de McLaren y cols.¹⁹⁸ y la posibilidad de estudiar el back-scatter a través de las imágenes de OCT-SA obtenidas en la consulta y analizadas con software complementario de modo semejante a Kanellopoulos³⁴¹, hizo que se incluyese este apartado en el desarrollo de esta tesis doctoral, ya que se desconoce si la densidad óptica del flap en el postoperatorio precoz es similar en todos los LFS, la evolución en el tiempo de la propia densidad óptica, si tiene influencia en la calidad visual...

La OCT-SA se ha desarrollado para obtener cortes de segmento anterior de forma no invasiva. Además del back-scatter, hay luz reflejada, especialmente la que incide en superficies perpendiculares al eje óptico del instrumento, como es el ápex corneal en la imagen de segmento anterior. Esta luz reflejada, satura la señal y repercute en la calidad de la imagen³⁴⁰. Dado que la OCT-SA permite la medida de flaps corneales, es posible analizar sus imágenes con software accesorio³⁴¹ para valorar la dispersión de la luz en la córnea y los cambios que suceden tras cirugía refractiva, y está más que incorporada en el flujo de trabajo clínico diario, perfilándose como el método ideal para este tipo de estudios con base clínica.

c. Image J: software libre para análisis de imagen


Así como Pentacam y Oculyzer, instrumentos basados en cámara de Scheimpflug, tienen en su software una aplicación que permite cuantificar la densidad óptica corneal, el OCT-SA no suele disponer de dicha aplicación, por lo que será necesario un software accesorio para este propósito. Además, el software de los dos instrumentos mencionados permite cuantificar bien la totalidad de la densidad o bien dividir la córnea en tercios anterior, medio y posterior³⁴², pero no permite analizar de forma aislada el estroma, que tal y como se puede desprender de lo desarrollado anteriormente, es donde tienen lugar los cambios más importantes implicados en el aumento del back-scatter y donde actúan tanto el LFS como el excimer.

ImageJ (National Institutes of Health, USA), es un software libre, de fácil acceso, que ya ha sido aplicado para distintos propósitos en varios campos de las ciencias médicas

(radiología³⁴³, neurociencias³⁴⁴...) y se ha empleado también con éxito en oftalmología^{304,345}. Para nuestro propósito, nos aprovechamos de la aplicación “Region Of Interest Manager”, que permite seleccionar el área deseada para su estudio de forma semicuantitativa, se explicará en el apartado de material y métodos. Este método, es semejante al empleado por Riau y cols.³⁰⁶ para el estudio de la interfase de flaps de LASIK mediante el análisis de imágenes micrográficas obtenidas con microscopio confocal.







JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y
OBJETIVOS



Como se expone en la introducción, la mayoría de los trabajos realizados hasta la fecha presentan los resultados visuales obtenidos tras FS-LASIK, habitualmente tras 3 meses, cuando se considera que se ha alcanzado la estabilidad refractiva.

En cuanto al espesor del flap, múltiples estudios con diferentes plataformas han evaluado la precisión de los instrumentos, tanto del MK como con LFS, comparando el espesor de flap obtenido frente al espesor objetivo, encontrando mayor precisión en LFS y diferencias morfológicas entre el flap meniscado del MK y el flap más plano del LFS. En cambio, el momento en que se realiza la medida es muy variable ya que no se conoce cuando es el ideal. Tampoco se hallan en la literatura trabajos que estudien la evolución, en el postoperatorio temprano, de la AV ni del espesor del flap o su regularidad, ni que comparen estos resultados obtenidos por 3 plataformas de LFS distintas, siendo además una de ellas de tipo dual.

Estudios recientes realizados con cámara de Scheimpflug describen los cambios en la densidad óptica del estroma corneal tras cirugía refractiva de superficie, queratocono, cross-linking, queratitis bacterianas... Los cambios en la densidad óptica post LASIK ya suscitaban interés antes de extenderse el uso de estas cámaras de Scheimpflug en el estudio del segmento anterior. En imágenes seriadas de OCT se aprecian, subjetivamente, diferencias en la densidad óptica del flap durante la evolución postoperatoria. No hay trabajos que midan los cambios, en el postoperatorio de cirugía LASIK, de la densidad óptica corneal.

Es conocido que el hecho de tallar un flap corneal induce aberraciones ópticas. Varios estudios comparan las aberraciones ópticas inducidas por MK y LFS. Hasta la fecha, no hay trabajos en que se comparen las inducidas por estas 3 plataformas de LFS.

Actualmente, todavía es necesario definir cuáles son los parámetros más relevantes para evaluar la calidad del flap corneal, y establecer unos valores de referencia que estos han de lograr o comparadores (en adelante “benchmarks” por lo extendido del término) a los que deba aspirar cualquier fabricante de plataformas LFS.

Hipótesis: LFS de distintos fabricantes producen colgajos corneales de LASIK de diferentes características. Lo que ocasiona diferencias en los resultados funcionales de la cirugía.

Objetivos:

- 1- Identificar parámetros de calidad del flap y definir “benchmarks”:
 - a. Estudiar el espesor medio y la morfología del flap con los distintos dispositivos en imágenes seriadas de OCT.
 - b. Valorar los cambios en la densidad óptica del flap y córnea residual durante el postoperatorio en los distintos dispositivos.
- 2- Evaluar las diferencias en los resultados visuales y refractivos tras LASIK realizado con diferentes láseres de femtosegundo.
- 3- Estudiar los cambios inducidos en la aberrometría corneal tras cirugía FS-LASIK según el LFS empleado.



MATERIAL Y MÉTODOS



1) Criterios generales de inclusión / exclusión

Se realiza un estudio prospectivo, observacional, no randomizado, bicéntrico, en el que se incluyeron pacientes consecutivos candidatos para cirugía LASIK, a los que se practicó la ablación corneal con el mismo láser excimer (Allegretto Wavelight 400, Wavelight Technologie AG, Alcon Laboratories, Erlangen, Alemania), y el tallado del flap con uno de los tres LFS del estudio: iFS-150kHz (Abbot Medical Optics, Santa Ana, CA, EEUU), LenSx (Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, TX, EEUU) y FS200 (Wavelight, Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, TX, EEUU).

Se incluyeron pacientes miopes (rango: -0.75 a -7.00 D) y con astigmatismo miópico (de hasta -4,5D; rango 0 a -4,25 D) con una MAVC preoperatoria ≥ 0.7 (escala decimal). En la evaluación preoperatoria se excluyeron pacientes con refracción inestable, cirugía ocular previa (refractiva u otras), queratocono clínico o topografía sospechosa, pacientes con PTA alterado predicho mayor del 40%²⁰⁵ enfermedad ocular, y enfermedad sistémica que pueda interferir con los procesos de cicatrización, tales como la diabetes mellitus o conectivopatías. Los pacientes con alguna complicación intraoperatoria fueron excluidos (2 casos con LC por una erosión epitelial durante la cirugía).

2) Examen preoperatorio

El mismo observador enmascarado hizo todas las pruebas preoperatorias para todos los pacientes incluyendo agudeza visual sin corrección (AVSC), MAVC manifiesta y ciclopléjica, topografía con disco de Plácido (Allegro Topolyzer; Wavelight Technologie AG, Alcon Laboratories, Erlanger, Alemania), paquimetría corneal y tomografía (Allegro Oculyzer; Wavelight Technologie AG, Alcon Laboratories, Erlanger, Alemania), pupilometría mesópica infrarroja (Pupilómetro Colvard, Oasis Medical Inc., Glendora, CA, EEUU), biomicroscopía con lámpara de hendidura, tonometría de aplanación (tonómetro tipo Goldmann, CT-80, Topcon, Tokio, Japón), funduscopia y tomografía de coherencia óptica (OCT) macular (OCT Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Alemania) y Cirrus-HD, Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublín, California, EEUU).

Todos los pacientes fueron apropiadamente informados y aportaron su consentimiento informado por escrito. El estudio se ajusta a las normas de la Declaración de Helsinki y al dictamen adjunto (Anexo III) del Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad de Madrid (CEIC-R).

3) Caracterización de la población en estudio

El cálculo de la muestra, para este estudio y otros con el mismo objetivo dentro de la misma línea de investigación, se obtuvo realizando un estudio piloto previo, con 20 ojos intervenidos con Intralase FS60, con objeto de encontrar diferencias de homogeneidad en el espesor del flap. En este estudio se analizó un total de 15 medidas de espesor de flap en diferentes zonas con OCT. Se obtuvo una desviación estándar de 3,2 μm . Se consideró que una diferencia clínicamente relevante en ese parámetro se encontraría entre las 2 y 3 μm , por lo que para poder detectarla en un 80% con un valor $p < 0.05$, resultó necesario un total de 45 ojos por grupo, para detectar diferencias de hasta 2 μm , y/o 21 ojos por grupo para detectar diferencias de hasta 3 μm . La AV se expresa en notación decimal para facilitar la interpretación de los resultados, además de hacerlo en LogMAR. El nivel de significación estadística se ha establecido en un valor de $p \leq 0.05$.

El grupo iFS-150 kHz se incluyeron 20 pacientes (40 ojos), acudiendo todos al primer control (100%, control 24h), de los cuales 17 (85%, 34 ojos) acuden al control de la primera semana y 18 (90%, 36 ojos) al mes y 3 meses.

Para el estudio del grupo LenSx se incluyeron 19 pacientes (38 ojos), de los cuales 18 (94,7%, 36 ojos) acuden al primer control de 24h, 16 pacientes (84%, 32 ojos) al control de la primera semana, 16 pacientes (84%, 32 ojos) al mes y 19 pacientes (97,36%, 37 ojos) acuden a los 3 meses.

En el grupo FS200 se incluyeron 24 pacientes (45 ojos), que acudieron a todas las visitas postoperatorias, por lo que aportan datos de AV, pero en cambio se perdieron imágenes de OCT corneal para la medida de los flaps debido a un problema informático. Así, se pudieron conservar imágenes de 19 pacientes (80%, 36 ojos) que acuden al primer control de 24h, de 21 pacientes (84,4%, 38 ojos) que acuden al control de la primera semana, de 19 pacientes (77,8%, 35 ojos) que acuden al mes y 16 pacientes (68,9%, 31 ojos) al control trimestral.

Cada paciente acude al menos a dos visitas de seguimiento, de forma que se pueda tener en cuenta el cambio en la morfología con el tiempo. A efectos de evolución de la AV, se excluirán del análisis los ojos “no dominantes” programados para monovisión y que, por tanto, presentarán peor AV lejana dado que se ha buscado una refracción miópica, dejando solo aquellos cuya refracción objetivo ha sido la emetropía.

Los datos basales de los pacientes se reflejan en la tabla 1. Todos los grupos son comparables, tanto en tamaño muestral como en características basales. No obstante, se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre LenSx y FS200 en cuanto al cilindro medio, aunque no en las queratometrías (Ks), y no considerándose una diferencia clínicamente relevante ya que presentan AV y EE comparables a los otros dos. En cuanto a las proporciones por sexo, en iFS-150 kHz 8 varones y 12 mujeres (40:60), LenSx 6 varones y 13 mujeres (31,5:68,5), FS200 7 varones y 17 mujeres (30:70), si bien no se ha considerado que sea un factor relevante para el comportamiento del LFS. Las zonas ópticas empleadas en los pacientes intervenidos con FS200 son significativamente mayores, pero de nuevo son diferencias sin relevancia clínica.

4) Análisis estadístico

Para la recogida de datos y tabulación, se ha empleado Microsoft Excel para Mac v15.36 (Microsoft Corporation, Washington, EEUU), así como para la creación de los gráficos de AV.

Para el análisis estadístico, se ha empleado el software Statview SE+Graphics (Abacus Concept Inc, Cupertino, California, EEUU). La estadística descriptiva ha incluido el cálculo de la media, desviación estándar y rango. Los parámetros cuantitativos se expresan por el valor de la media \pm la desviación estándar, ocasionalmente seguido del rango entre paréntesis.

Para la creación de los gráficos de evolución de espesor del flap, así como para el análisis estadístico de HOAs, se ha empleado StatPlus:mac Pro v.6 (AnalystSoft Inc., Vancouver, Canadá).

Para la comparación de las características basales entre grupos, así como para la comparación de las AV y espesores del flap entre los distintos láseres en cada punto del seguimiento, se ha empleado la prueba ANOVA de 1 vía. El ANOVA de medidas repetidas se ha empleado para analizar la evolución en el tiempo de la AV y el espesor del flap dentro de cada FSL. El análisis de regresión simple ha servido para estudiar la correlación entre los cambios en el flap y en la AVSC.

Para el análisis de la densidad óptica, dada la particularidad de emplear 2 OCTs diferentes y ser esto una limitación para este punto (como se explicará en el punto 8 del presente material y métodos), la t de Student para muestras independientes se emplea para comparar iFS-150kHz frente a LenSx, por haber sido los dos estudiados con la OCT Spectralis, y el ANOVA de medidas repetidas se emplea para describir la evolución de la densidad óptica en cada uno de los 3 LFS.

En cuanto al estudio de las aberraciones ópticas, cabe señalar que parte de los exámenes preoperatorios del grupo intervenido con FS200 se perdieron debido a un problema informático, de forma que la muestra se ha visto disminuida. Así, esta circunstancia hace obligado el uso del test no paramétrico de Kruskal-Wallis en este apartado.

MEDIA ± DESVIACIÓN ESTANDAR				
LFS	iFS-150 (n=40)	LenSx (n=38)	FS200 (n=45)	Valor P
Edad	34,2 ± 9,487 (22 a 55)	33,211 ± 7,223 (25 a 49)	31,133 ± 6,560 (19 a 51)	0,1842
Esfera	-2,888 ± 1,657 (-0,5 a -6,75)	-3,566 ± 1,223 (-1,5 a -6,0)	-2,806 ± 1,621 (-0,50 a -7,25)	0,0545
Cilindro	-0,944 ± 1,109 (0 a -4,25)	-0,599 ± 0,591* (0 a -2,25)	-1,283 ± 0,926* (-0,25 a -3,5)	0,0019 LenSx vs FS200
EE	-3,359 ± 1,424 (-1 a -6,75)	-3,845 ± 1,307 (-1,50 a -6,25)	-3,447 ± 1,471 (-1 a -7,375)	0,2701
AVcc decimal	1,173 ± 0,174 (0,7 a 1,2)	1,166 ± 0,121 (0,9 a 1,2)	1,147 ± 0,166 (0,7 a 1,2)	0,7306
AVcc logMAR	-0,064 ± 0,069 (0,15 a -0,079)	-0,066 ± 0,044 (0,045 a -0,079)	-0,055 ± 0,065 (0,15 a -0,079)	0,7162
Z.O. (mm)	6,474 ± 0,113 (6 a 6,5)	6,5 ± 0,0 (6,5)	6,682 ± 0,243* (6,5 a 7)	0,0001
Paquimetría (µm)	567,175 ± 39,83 (499 a 624)	556,895 ± 22,649 (507 a 599)	558,822 ± 22,078 (518 a 610)	0,1541
K1 (plana)	42,487 ± 1,471 (39,1 a 45,3)	43,039 ± 1,467 (40,6 a 45,6)	42,818 ± 1,478 (39,8 a 45,8)	0,205
K2 (curva)	43,85 ± 1,464 (41,3 a 46,4)	44,184 ± 1,721 (41,2 a 47,3)	43,967 ± 1,322 (41,6 a 46,6)	0,6096

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

5) Técnica quirúrgica

Dos cirujanos realizaron todos los procedimientos (MAT con iFS-150 kHz y LenSx, y MGG con FS200) empleando la misma técnica quirúrgica descrita a continuación.

Una solución de povidona yodada se aplica sobre la piel y conjuntiva, delimitando el campo quirúrgico con un paño quirúrgico fenestrado y emplazando un blefarostato para

mantener la hendidura palpebral. Todas las cirugías se realizaron bajo anestesia tópica con lidocaína al 2%.

Tras la aplicación de la succión y el tallado del flap con el LFS correspondiente en cada grupo, de acuerdo a los parámetros detallados en el apartado 7, se levanta el mismo con una espátula, secando el lecho estromal con una hemosteta y realizando la ablación en todos los grupos con el mismo laser excímer Allegretto 400 (Wavelight Technologie AG, Alcon Laboratories, Erlangen, Alemania). La zona óptica tratada es igual o mayor que el diámetro pupilar en condiciones mesópicas. A continuación, el estroma es irrigado copiosamente con BSS (Alcon Laboratories Inc., Ft. Worth, EEUU) y el flap se reposiciona con una cánula. Tras la cirugía, se instilan colirios antibióticos (ciprofloxacino 3 mg/ml; Oftacilox®; Alcon Cusí, Barcelona, España) y antiinflamatorios no esteroideos (ketorolaco trometamol 5mg/ml; Acular®; Allergan, Madrid, España).

6) Seguimiento postoperatorio

A todos los pacientes se les recomienda el uso de lágrimas artificiales sin conservantes a demanda y se prescriben colirios de antibiótico (ciprofloxacino 3 mg/ml; Oftacilox®; Alcon Cusí, Barcelona, España) y antiinflamatorio esteroideo (Dexametasona fostato 1mg/ml; Maxidex®; Alcon, Barcelona, España) 4 veces al día durante la primera semana postoperatoria. Después, solamente lágrimas artificiales a demanda.

Los exámenes postoperatorios se programaron a las 24h, 1 semana, 1 mes y 3 meses tras la cirugía. Además de la exploración oftalmológica habitual, dos optometristas expertos (ARS en iFS-150 kHz y LenSx; VBS en FS200) tomaron AVSC y MAVC a los pacientes en cada visita postoperatoria, en las mismas condiciones de iluminación mesópicas. Realizaron las capturas de SD-OCT de segmento anterior empleando OCT Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Alemania) en el seguimiento de iFS-150 kHz y LenSx, mientras que en el seguimiento de FS200 se empleó la OCT Cirrus HD (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublín, California, EEUU). En la visita final, a los 3 meses, se repitieron además la topografía con disco de Plácido

(Allegro Topolyzer; Wavelight Technologie AG, Alcon Laboratories, Erlanger, Alemania) y la tomografía (Pentacam, Oculus, Wetzlar, Alemania).

7) Método de medida del espesor del flap

Elegimos la OCT como instrumento para medir el espesor del flap corneal por su sencillez de manejo, disponibilidad, facilidad para hacer medidas repetidas en visitas sucesivas y ser un método de no contacto, por tanto, menos sujeto a variación^{215,230} y carente de riesgo de causar infección^{231,270}. Se consideró que mejoraba al método sustractivo, empleado en varias publicaciones^{346,347} ya que permite la medida directa del flap en varios puntos^{348,349}, de forma no invasiva y no se ve afectada por la deshidratación del estroma que tiene lugar intraoperatoriamente²¹³. La deshidratación no solo sobreestimaría, sino que en función de lo más o menos marcada que esta fuese, causaría también más variación en la homogeneidad del flap, que es uno de los puntos fundamentales de estudio en este trabajo.

Se emplea el OCT Spectralis (v1.9.10.0) en su módulo de segmento anterior, en scanner horizontal 11 mm, para el seguimiento de iFS-150kHz (fig. 31) y LenSx (fig.32); y Cirrus HD-OCT 5000 (v.8.1.0.117) en su aplicación HD córnea, para FS200 (fig. 33).

Con el calibre incluido en el software de los OCT se procede a medir el espesor del flap cada 500 μm , en los 8 mm centrales, en un corte horizontal paracentral (evitando así la luz reflejada al incidir sobre el ápex en la cara anterior corneal), desde la interfase flap-estroma a la película lagrimal. A pesar de que el diámetro de flap empleado es de 9 mm, dada la mala calidad de la captura en las zonas más extremas, decidimos limitar el estudio a los 8 mm centrales. El mismo procedimiento se repite con las capturas de todas las visitas postoperatorias. Un observador enmascarado realiza las medidas, luego lo revisa un segundo observador, y caso de haber discrepancias con la medida (posición del "calibre") se revisa de forma conjunta y se consensúa.

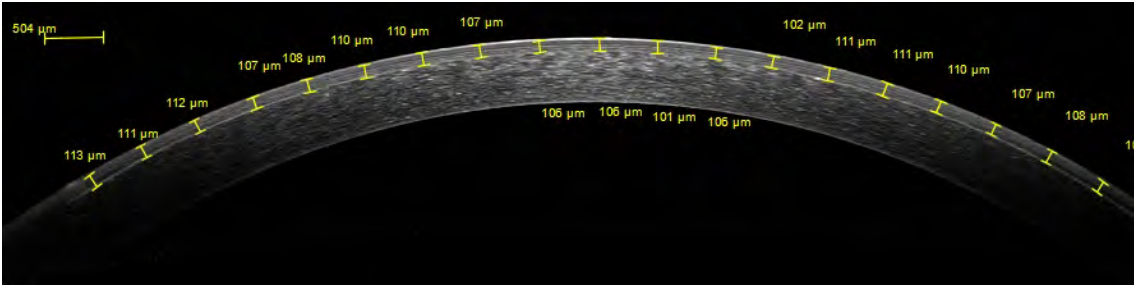


Figura 31. Flap de iFS-150kHz medido con OCT Spectralis.

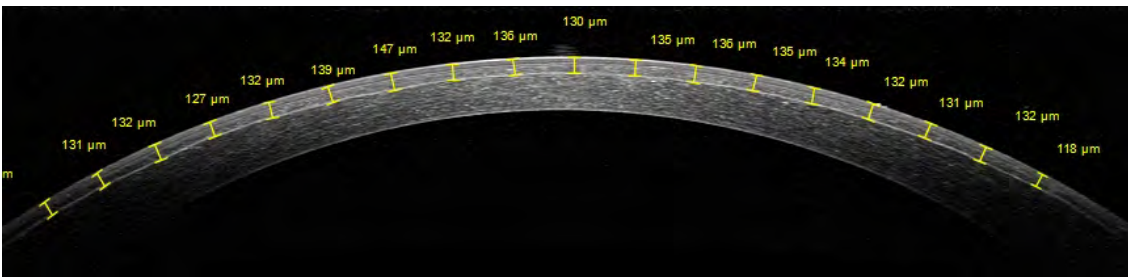


Figura 32. Flap de LenSx medido con OCT Spectralis.

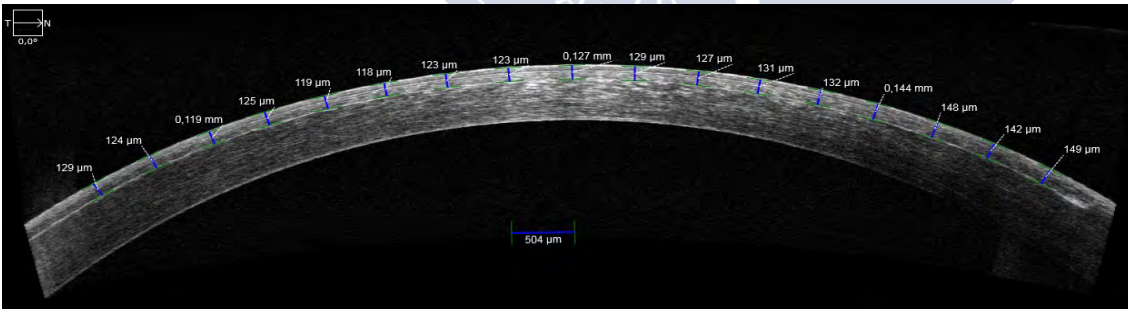


Figura 33. Flap de FS200 medido con OCT Cirrus-HD.

Para describir la evolución del espesor del flap y la homogeneidad, se emplearán las siguientes variables:

- Predictibilidad / Precisión: diferencia entre espesor central medio y el espesor objetivo programado

EVOLUCIÓN:

- Espesor central del flap (ECF): La medida puntual del espesor del flap en el ápex corneal.
- Espesor central medio (ECM): el valor medio de ECF y las medidas a 500 micras nasal y temporal a esa posición.
- Espesor medio del flap (EMF): el valor medio de todos los puntos medidos, cada 500 μm , en los 8 mm centrales.
- Espesor máximo: el punto más grueso de entre todos los puntos medidos.
- Espesor mínimo: el punto más fino de entre todos los puntos medidos.

HOMOGENEIDAD:

- Diferencia de espesor en puntos simétricos: diferencia de espesor en puntos equidistantes del ápex (nasal y temporal), a 1, 2, 3 y 4 mm en valor absoluto.
- Rango: diferencia entre el punto de espesor máximo y mínimo en cada flap.
- Desviación estándar del grosor del flap (DE): la desviación estándar de todos los puntos medidos cada 500 μm .

Como limitación, hay que señalar que se están empleando dos OCT, es decir, dos instrumentos diferentes en la medida del grosor del flap. Para comprobar si sus medidas son comparables, tomamos 10 ojos de 5 individuos sanos, y medimos sus paquimetrías (Espesor Central Medio: la media de 3 puntos centrales separados 500 μm) con ambos instrumentos. El coeficiente de correlación de Pearson obtenido fue de 0,91 y la prueba de la F de Fisher para varianzas aceptó la hipótesis nula de igualdad de varianzas ($p=0,98$). Por tanto, las medidas obtenidas en cuanto a espesor son comparables entre ambos equipos.

8) Medida de la densidad óptica con Image J

ImageJ es un software libre del National Institute of Health (NIH, USA) que permite editar, procesar y analizar imágenes de 8, 16 y 32 bits, siendo empleado con cierta frecuencia en otras áreas de ciencias de la salud con objetivos similares^{304,345,350}. Se analizan las imágenes

de OCT, capturadas en las mismas condiciones de iluminación en el momento de captura, ajustando el mismo nivel de brillo y contraste en todos los casos y visitas del seguimiento. Con la herramienta de gestión de áreas de interés (ROI Manager), se definen en los 2 mm centrales el área correspondiente al estroma contenido en el flap y el del lecho subyacente, determinando la densidad óptica de ambos estromas en unidades de escala de grises (UEG), pudiendo tomar valores entre 0 (negro) y 255 (blanco). Las medidas en las imágenes capturadas se repiten en las sucesivas visitas, estableciendo un patrón de evolución de densidad óptica en cada tejido y según el LFS empleado.

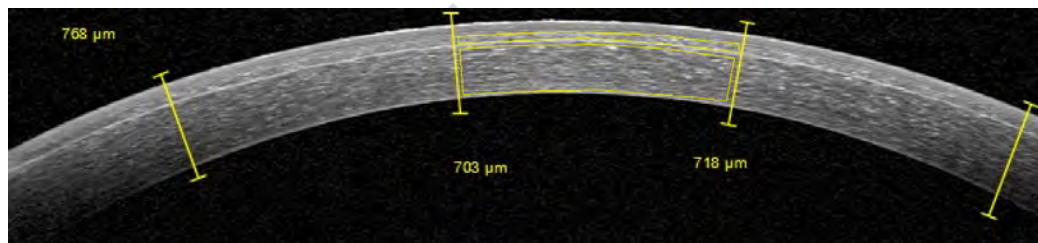


Figura 34. Imagen de LenSx, obtenido con OCT-SA Spectralis. Dividido en sectores de 2mm, en el central se delimita el área correspondiente al estroma en flap y en RSB.

Como puede observarse en la fig. 34, se selecciona solamente el área correspondiente al estroma, excluyendo las interfases, ya que pueden ser una fuente de error al sobreestimar la densidad óptica. De hecho, en un reciente estudio³⁵¹ se ha encontrado asociación entre el grosor de la membrana de Bowman medida con OCT y la densitometría óptica medida con Pentacam. A la vista de las imágenes de OCT, es lógico que así sea, ya que es una capa hiperreflectiva en OCT. En el presente estudio, para estudiar el estroma sobre el que actúa el LFS, se ha optado por este método que excluye interfases, de forma que ni la membrana de Bowman ni la interfase flap-estroma puedan sobreestimar los valores de la densidad óptica.

De nuevo, ha de afrontarse la limitación de emplear dos OCT diferentes para obtener las imágenes que posteriormente serán analizadas. En los mismos 10 ojos sanos empleados para comparar las medidas paquimétricas se tomaron los 2 mm centrales para estudiar la densidad óptica del estroma corneal. En este caso, las medidas obtenidas de densidad óptica han sido diferentes, el coeficiente de correlación de Pearson obtenido fue $<0,1$ y la prueba de la F de

Fisher para varianzas rechazó la hipótesis nula de igualdad de varianzas. Por tanto, al no arrojar resultados comparables de forma directa, se comparará la evolución de la densidad óptica entre iFS-150kHz y LenSx, y se describirá aisladamente la evolución de este parámetro en los flaps realizados con FS200.

9) Medida de la variación de las aberraciones ópticas

Para la obtención de las aberraciones corneales de la superficie anterior de la córnea, se utilizó el tomógrafo Oculyzer (Wavelight Technologie AG, Alcon Laboratories, Erlanger, Alemania), en condiciones escotópicas, sin cicloplejía. A partir de los coeficientes de aberraciones individuales de Zernike suministrados por el tomógrafo, para pupila de 6 mm, se obtuvieron las correspondientes magnitudes vectoriales que fueron normalizadas de acuerdo a las recomendaciones de la Optical Society of America y la American National Standard Institute³⁵². Posteriormente, se calcularon los valores correspondientes a root mean square (RMS) de 3º, 4º y 5º orden, coma-like y esférica-like para pupila de 6 mm. Se tomaron como referencia el examen preoperatorio y el obtenido pasados 3 meses, cuando ya se considera alcanzada la estabilidad refractiva.

10) Láseres de femtosegundo empleados: características y parámetros. (TABLA 2)

a. iFS-150kHz (Abbot Medical Optics, Santa Ana, CA, USA) (fig. 35):

Se trata de la evolución de Intralase FS60, considerado el “gold standard” por disponer del mayor número de equipos instalados en el mundo, y debido a la abundante literatura científica que apoya su eficacia, seguridad y predictibilidad, en el tallado de flaps corneales. Emplea una interfaz compuesta por un anillo de succión limbar, que fija el globo ocular gracias al vacío creado por una jeringa con resorte, y un cono de aluminio con un vidrio plano. Tras el centrado y fijación del anillo (alcanzado el nivel de succión deseado, debido al aumento de la PIO^{353,354} el paciente puede perder la percepción luminosa) se procede al “docking” o ensamblado del cono de aplanación, situado en la salida

de energía del LFS, que se desplaza hasta encajarse en el anillo, generando una compresión uniforme y un aplanamiento homogéneo de la córnea. De este modo, el LFS generará un plano de clivaje paralelo a la superficie, ayudándose de un “pocket” para liberar el gas de la interfaz, por fuera de la bisagra, buscando evitar complicaciones como la OBL.



Figura 35. Laser iFS-150kHz (derecha), cono y anillo de succión (izquierda arriba) y acoplados (izquierda abajo).
(Cortesía Clínica Novovisión, Madrid)

b. LenSx (Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, TX, USA) (fig. 36):

Se trata de una plataforma dual que permite su uso tanto para cirugía corneal como FLACS. Para su acción en la cámara anterior del ojo, precisa una interfaz curva que permita enfocar el láser, lo cual condiciona su aplicación en cirugía corneal. En este caso, emplea un cono unipieza, en el cual el anillo de succión y el cono de aplanación son uno, ensamblándose en la salida de energía del LFS y controlando el vacío de forma mecánica/pasiva, con una bomba de succión externa que es parte del “hardware” del LFS. Para poder actuar en cámara anterior, los LFS para cataratas han de generar un incremento de presión bajo³⁵⁵ que no deforme la córnea. Por ello, LenSx no aplanla la córnea, sino que la acopla a la superficie curva (habitualmente ayudándose de una LC entre cornea y cono), con el reto técnico que supone el realizar un plano de clivaje paralelo a una cúpula en lugar de a una superficie plana. En lugar de “pocket”, para liberar el gas producido en la interfaz se vale de generar un plano de clivaje más allá del estrictamente necesario para el side-cut, en toda la circunferencia del flap.



Figura 36. Laser LenSx (derecha), cono y sistema de succión (izquierda arriba), LC auxiliar (izquierda abajo).
(Cortesía Clínica Rementería, Madrid)

- c. FS200 (Wavelight, Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, TX, USA) (fig.37):
- Este LFS emplea una interfaz multipieza, un doble mecanismo llamado Advanced Suction Technology (AST) que consta de un cono de succión que sujeta el ojo, y un cono de aplanación que encaja en el primero. Así, consta de dos sistemas de vacío que permiten generar un incremento de PIO más contenido³⁵⁶, donde el fenómeno de “black-out” o de pérdida de percepción luminosa por parte del paciente se minimiza. Para permitir la salida del gas generado, emplea un túnel en la periferia, próximo a la bisagra, por donde se libera el gas evitando la formación de OBL.



Figura 37. Laser FS200 (derecha), conos de succión y aplanación por separado (arriba izquierda) y acoplados (abajo izquierda) donde se observan las dos vías de vacío. (Cortesía Clínica Rementería, Madrid)

	iFS-150 kHz	LenSx	FS200
Versión software	v 2.60	v 2.30	v 1.101 greensp2
Frecuencia	150 kHz	150 kHz	200 kHz
Tamaño spot	<3 μm	5 μm	5 μm
Separación spot	6 μm	7 μm	8 μm
Separación de líneas	6 μm	7 μm	8 μm
Diámetro flap	9 mm	9 μm	9 μm
Espesor flap (objetivo)	110 μm	110 μm	120 μm
Energía	0.80 μJ	0.90 μJ	0.80 μJ
Patrón	Lineal	Espiral	lineal
Bisagra	90°	90°	90°
Interfaz / Cono	Plana	Curvo	Plana
Presión	Alta	Baja	Baja

Tabla 2. Parámetros de trabajo de las diferentes plataformas LFS empleadas.







RESULTADOS



1) Índices de eficacia, seguridad y resultados refractivos finales

No se registraron complicaciones asociadas al proceder con los distintos LFS, ni complicaciones que condicionasen el resultado visual. Solamente se excluyó un ojo de un paciente del grupo FS200 y otro de iFS-150 por un defecto epitelial que precisó de LC terapéutica en el postoperatorio inmediato, con lo que el edema inducido por el stress oxidativo^{357,358} podría ser fuente de error.

La AV se ha tomado, en el contexto de la clínica habitual, en las mismas condiciones de iluminación y en escala decimal (tomando 1,2 como la máxima AV alcanzable), convirtiéndose a logMAR para los cálculos cuando procede. Se presentan los datos como Valor Medio \pm Desviación Estándar. (Tabla 3)

EFICACIA

Entendiendo el índice de eficacia como el cociente entre la AV sin corrección postoperatoria dividido entre la mejor AV corregida preoperatoria, obtuvimos una eficacia de $0,958 \pm 0,115$ para iFS-150, $0,993 \pm 0,114$ para LenSx y $0,988 \pm 0,115$ para FS200. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($p > 0,05$).

SEGURIDAD

Siendo el índice de seguridad el cociente entre la mejor AV corregida postoperatoria partida de la mejor AV corregida preoperatoria, encontramos unos índices de seguridad de $1,016 \pm 0,113$ para iFS-150, $1,007 \pm 0,103$ para LenSx y $0,991 \pm 0,114$ para FS200. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

En cuanto a líneas de AV perdidas, 5 ojos pierden una línea en iFS-150, 6 en LenSx y FS200 y 2 ojos pierden 2 líneas en FS200. En cuanto a ganancia, 5 ganan 1 línea y un solo ojo 2 o más

en iFS-150, 6 ojos ganan una línea en LenSx y 3 ganan una línea en FS200, mientras que solo uno gana 2 o más líneas de AV en FS200.

	iFS-150 kHz	LenSx	FS200	Valor P
EFICACIA	0,958 ± 0,115	0,993 ± 0,114	0,988 ± 0,115	>0,05
SEGURIDAD	1,016 ± 0,113	1,007 ± 0,103	0,991 ± 0,114	>0,05

Tabla 3. Índices de eficacia y seguridad.

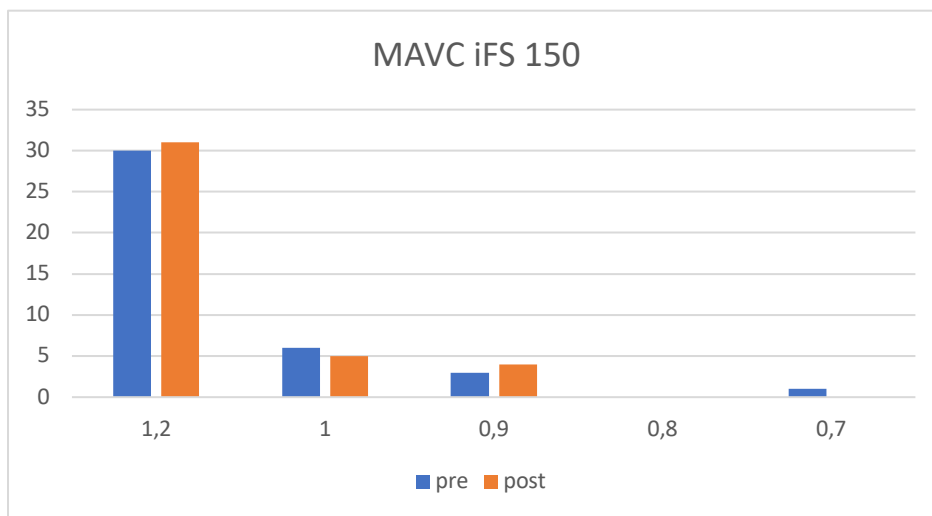


Figura 38. MAVC en iFS-150kHz a los 3 meses.

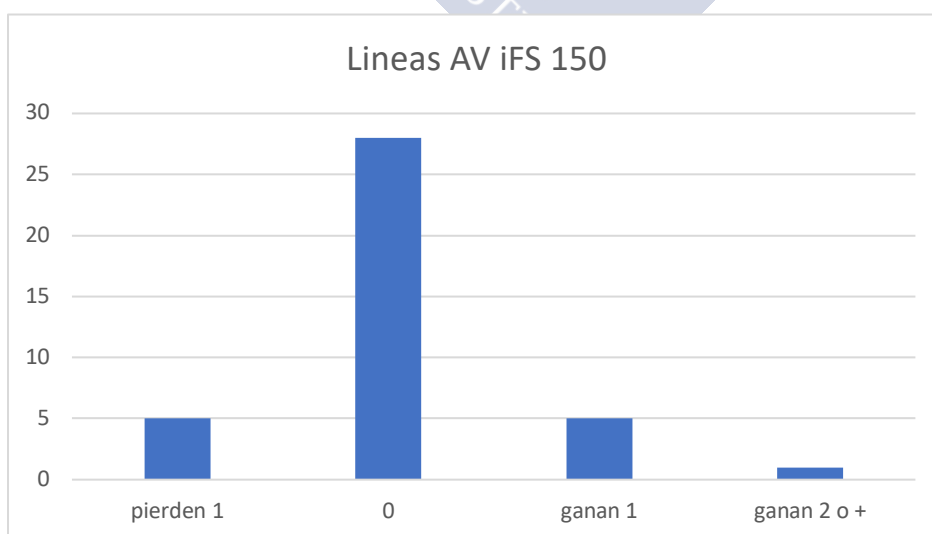


Figura 39. Ganancia y pérdida de líneas de AV en iFS-150kHz

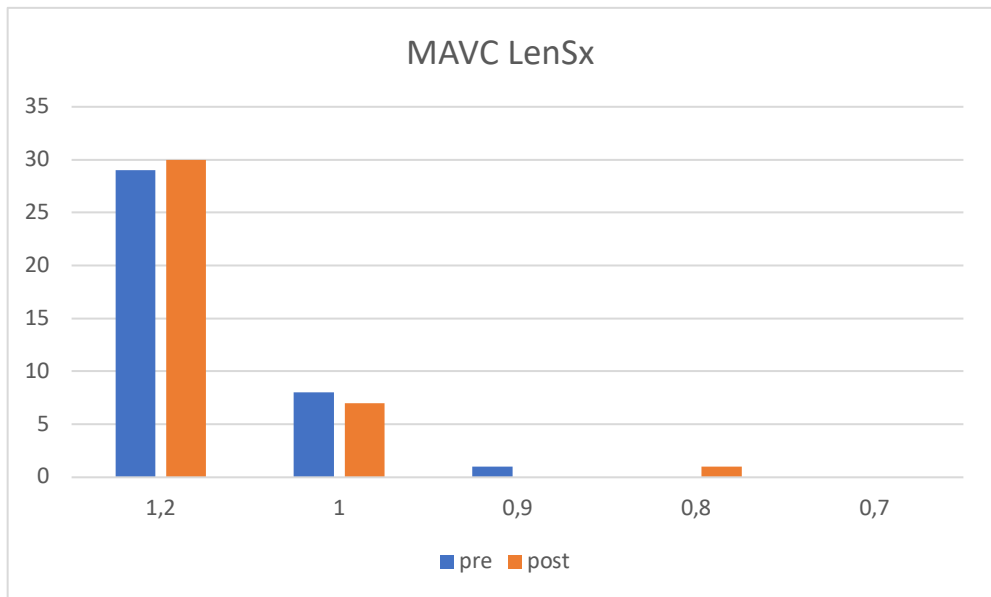


Figura 40. MAVC en LenSx a los 3 meses.

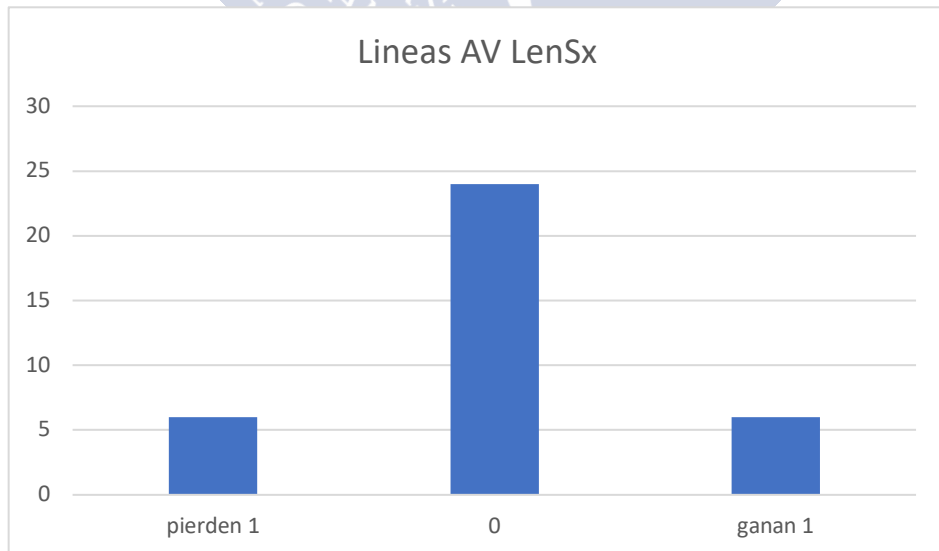


Figura 41. Ganancia y pérdida de líneas de AV en LenSx.

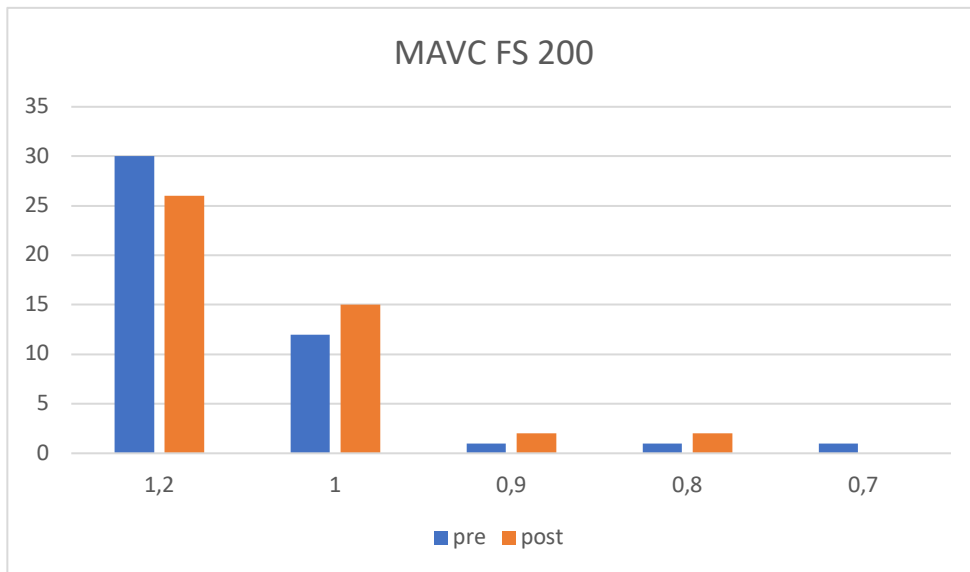


Figura 42. MAVC en FS200 a los 3 meses.

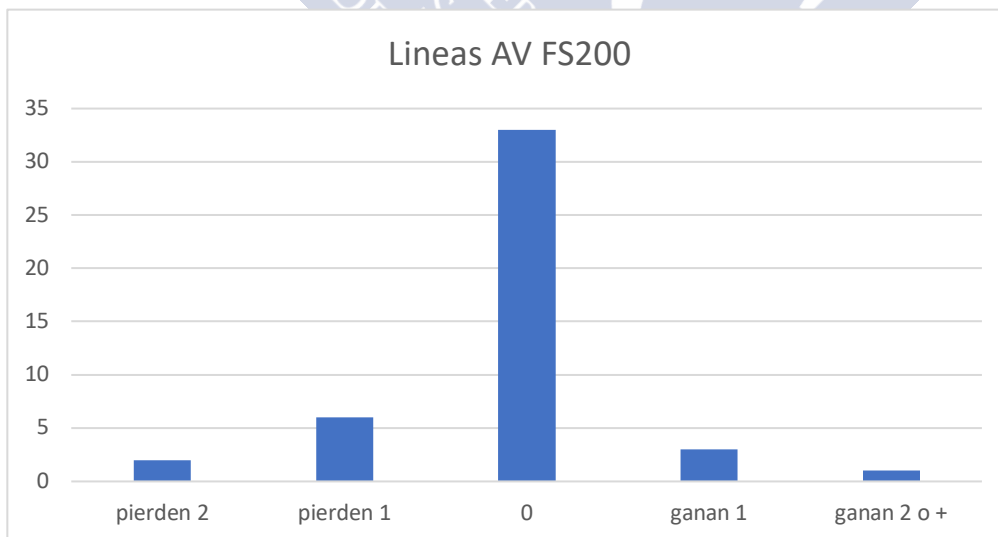


Figura 43. Ganancia y pérdida de líneas de AV en FS200.

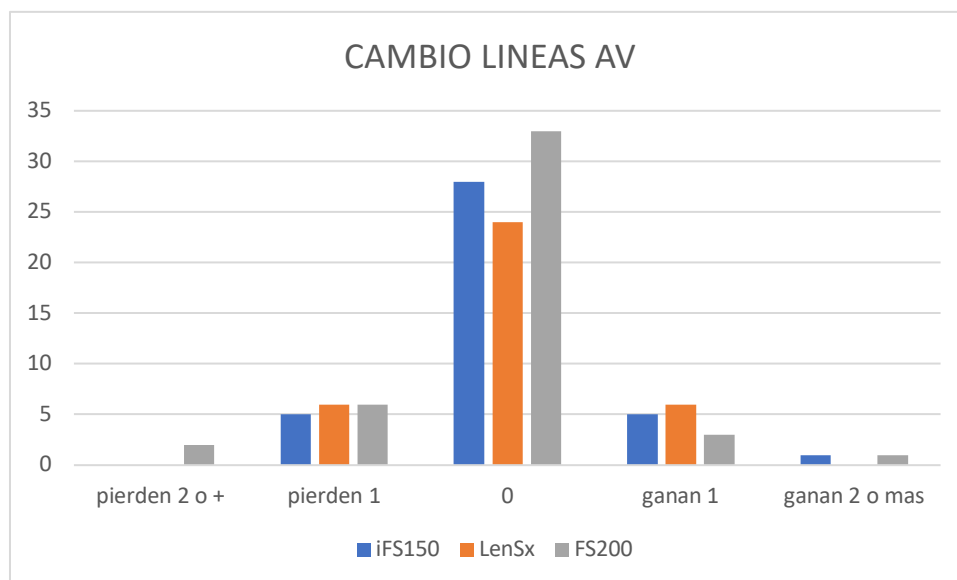


Figura 44. Cambio global de líneas de MAVC.

RESULTADOS REFRACTIVOS FINALES

Considerando que la estabilidad refractiva se alcanza a los 3 meses tras LASIK para defectos miópicos, encontramos los siguientes resultados refractivos, presentados como Media \pm Desviación Estándar con el Rango entre paréntesis si procede (Tabla 4):

A los 3 meses tras cirugía, la AV sin corrección en escala decimal es de $1,085 \pm 0,161$ para iFS-150, $1,137 \pm 0,122$ para LenSx, y $1,118 \pm 0,127$ para FS200; no habiendo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). En logMAR, $-0,022 \pm 0,092$ para iFS-150, $-0,053 \pm 0,052$ para LenSx y $-0,044 \pm 0,065$ para FS200; de nuevo sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

La MAVC a los 3 meses es de $1,145 \pm 0,106$ para iFS-150, $1,153 \pm 0,098$ para LenSx, y $1,128 \pm 0,124$ para FS200. En escala logarítmica, $-0,058 \pm 0,043$ para iFS-150, $-0,053 \pm 0,052$ para LenSx, y $-0,052 \pm 0,067$ para FS200. En ambos casos, las diferencias no han sido estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

La esfera residual a los 3 meses es de $-0,097 \pm 0,192$ para iFS-150; $-0,026 \pm 0,172$ para LenSx y $-0,006 \pm 0,04$ para FS200. Las diferencias son, en este caso, estadísticamente significativas ($p = 0,0256$) debidas a iFS-150 frente a los otros dos, pero dada la ausencia de significación en las diferencias de AVSC no son clínicamente relevantes. Asimismo, excluyendo del análisis los astigmatismos elevados ($>2,5D$) se repite la misma significación estadística.

A los 3 meses el cilindro residual es de $-0,132 \pm 0,27$ para iFS-150, $-0,013 \pm 0,081$ para LenSx y $-0,071 \pm 0,19$ para FS200. De nuevo, hay diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,0356$) debidas a iFS-150 vs LenSx, pero no clínicamente relevantes, porque además desaparecen al excluir los astigmatismos altos.

El EE a los 3 meses es de $-0,228 \pm 0,445$ con iFS-150, $-0,033 \pm 0,185$ para LenSx y $-0,036 \pm 0,095$ para FS200. Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0022$) de iFS-150 frente a los demás, y se mantienen aun excluyéndose del análisis a los pacientes con astigmatismo alto. Es posible que, el mayor EE residual con iFS-150 se deba a un sesgo en la graduación (pacientes jóvenes, toleran mejor una sobrefracción negativa), ya que en términos de AVSC, no traduce relevancia clínica.

La exclusión de los pacientes con astigmatismos elevados tampoco supone cambios en el porcentaje de pacientes con EE postoperatorio entre $\pm 0,5D$, las diferencias siguen siendo no significativas.

	iFS-150 kHz	LenSx	FS200	Valor P
AVsc (decimal)	1,085 ± 0,161	1,137 ± 0,122	1,118 ± 0,127	>0,05
(logMAR)	-0,030 ± 0,075	-0,053 ± 0,052	-0,038 ± 0,053	>0,05
MAVc (decimal)	1,145 ± 0,106 -	1,153 ± 0,098	1,128 ± 0,124	>0,05
(logMAR)	0,057 ± 0,043	-0,059 ± 0,040	-0,039 ± 0,051	>0,05
Esfera residual	-0,097 ± 0,192* (-0,50 a +0,25)	-0,026 ± 0,172 (-0,75 a +0,50)	-0,006 ± 0,04 (-0,25 a 0)	0,0256*
Cilindro residual	-0,132 ± 0,27* (-1,00 a 0)	-0,013 ± 0,081* (-0,50 a 0)	-0,071 ± 0,19 (-0,75 a 0)	0,0356*
EE residual	-0,228 ± 0,445* (-0,75 a +0,25)	-0,033 ± 0,185 (-0,75 a +0,50)	-0,036 ± 0,095 (-0,375 a 0)	0,0022*
EE ± 0,5 D	90%	97,22%	100%	0,138
EE ± 1 D	100%	100%	100%	

Tabla 4. Resultados refractivos al final del seguimiento.

2) Evolución de AVSC al día, semana, mes y 3 meses

A las 24 horas de la cirugía, los pacientes intervenidos con el iFS-150 presentaban una AV media en escala decimal de $1,053 \pm 0,199$, y $-0,13 \pm 0,096$ en escala logarítmica. Los intervenidos con LenSx, alcanzaron una AV media de $1,078 \pm 0,149$ en escala decimal, y $-0,028 \pm 0,066$ en logarítmica. El grupo intervenido con FS200 lograba una AV media de $0,937 \pm 0,206$ y $0,058 \pm 0,220$ en escalas decimal y logarítmica, respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos dispositivos, debidas a FS200 frente a los otros dos, más semejantes entre sí (Decimal: $p = 0,0018$) (LogMAR: $p = 0,0221$).

A los 7 días, el grupo iFS-150 lograba una AVsc de $1,089 \pm 0,165$ en escala decimal y $-0,031 \pm 0,076$ en logarítmica. LenSx alcanzaba AVsc de $1,097 \pm 0,165$ y $-0,034 \pm 0,088$ y FS200 de $0,931 \pm 0,188$ y $0,044 \pm 0,116$ en escalas decimal y logarítmica, respectivamente. Se encontraron de nuevo diferencias estadísticamente significativas, debidas a los peores

resultados obtenidos por FS200 frente a las otras dos plataformas. (Decimal: $p = 0,0001$) (LogMAR: $p = 0,0003$)

Pasado el primer mes después de la intervención, ya no hay diferencias estadísticamente significativas (Decimal $p = 0,1414$) (LogMAR $p = 0,1997$). iFS-150 lograba una AVsc de $1,096 \pm 0,153$ en escala decimal y $-0,029 \pm 0,068$ en logarítmica. LenSx alcanzaba AVsc de $1,095 \pm 0,137$ y $-0,039 \pm 0,058$ y FS200 de $1,035 \pm 0,181$ y $-0,010 \pm 0,086$ en escalas decimal y logarítmica, respectivamente.

Como se explica en el apartado anterior, a los 3 meses las AVsc son comparables y satisfactorias con todos los instrumentos, no habiendo diferencias estadísticamente significativas. iFS-150 logra AVsc de $1,085 \pm 0,161$ y $-0,022 \pm 0,092$ en escalas decimal y logarítmica, respectivamente. Del mismo modo, LenSx alcanza $1,137 \pm 0,122$ y $-0,053 \pm 0,052$; y FS 200 logra $1,118 \pm 0,127$ y $-0,038 \pm 0,053$. (Decimal $p = 0,2339$) (LogMAR $p = 0,2535$).

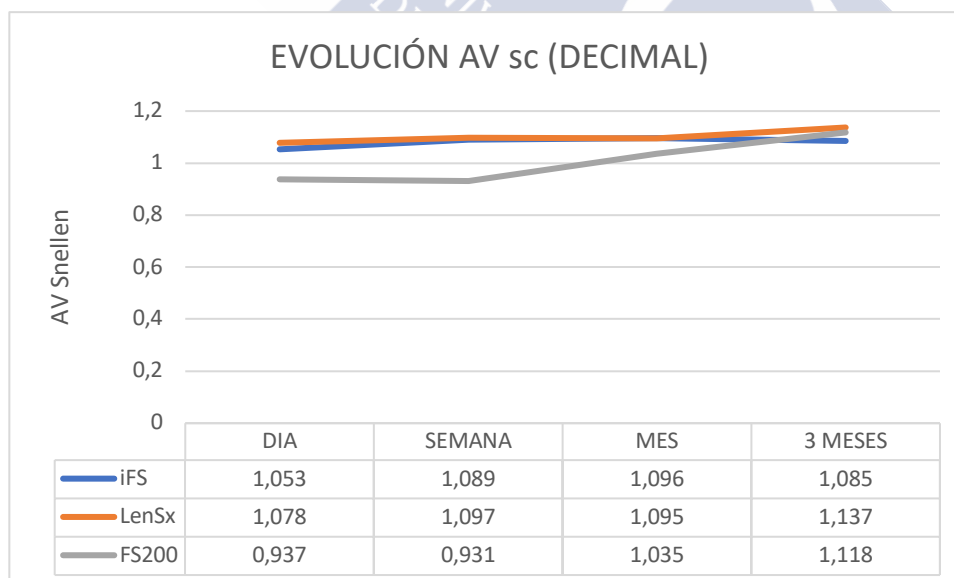


Figura 45. Evolución agudeza visual media sin corrección (escala decimal).

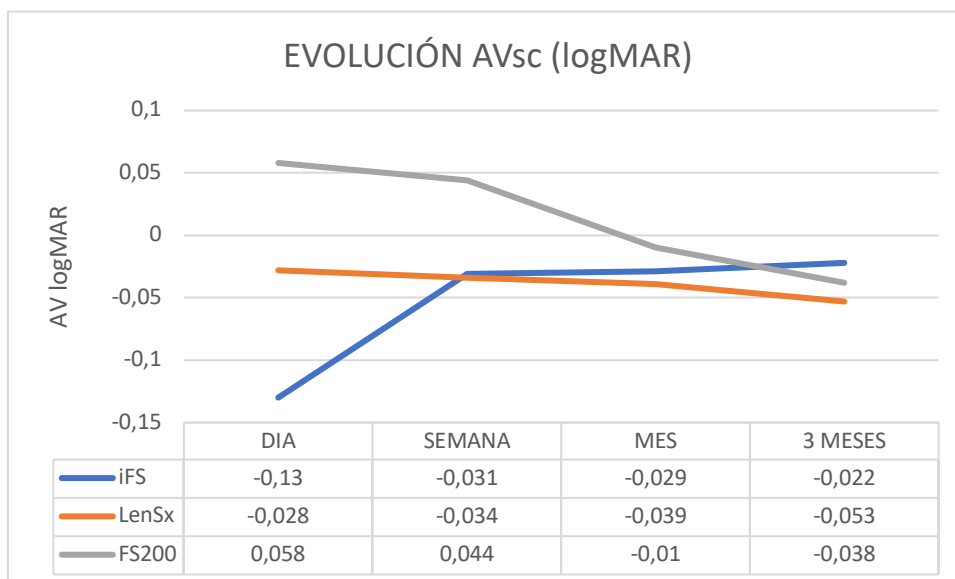


Figura 46. Evolución agudeza visual media sin corrección (escala logarítmica).

Si tenemos en cuenta la evolución de AV en el tiempo según el LFS empleado, iFS-150 y LenSx no muestran cambios significativos desde el primer día del seguimiento. FS200, en cambio, muestra diferencias estadísticamente significativas tanto en la evolución de AV en escala decimal ($p < 0,0001$) como en logarítmica ($p < 0,0001$) debido al cambio entre AV del primer día y semana comparado con el mes y 3 meses de postoperatorio.

3) Evolución del espesor del flap, comparación entre LFS.

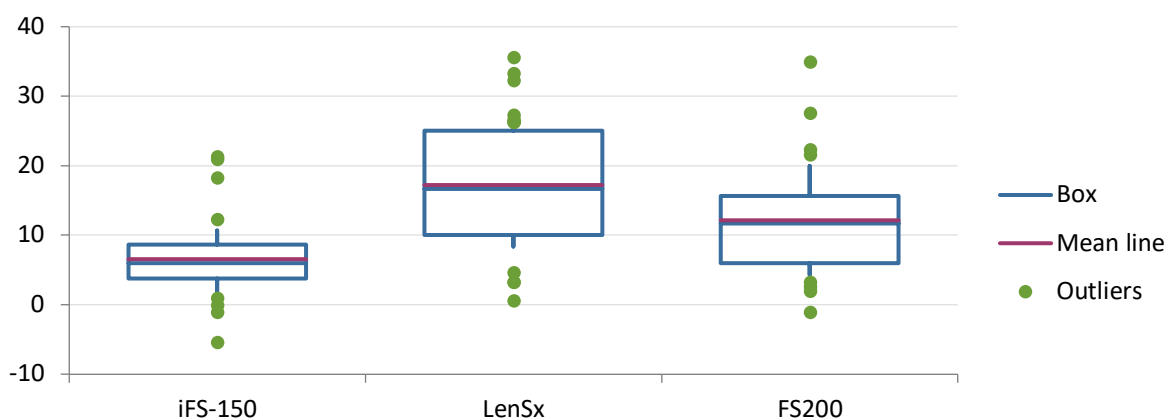
El espesor de flap objetivo es 110 μm para iFS-150 y LenSx; siendo de 120 μm para FS200, lo cual explica parte de las diferencias. No obstante, se ve que no dista tanto de LenSx, y que entre iFS-150 y LenSx hay también diferencias a pesar de apuntar al mismo objetivo.

PREDICTIBILIDAD / PRECISIÓN

La predictibilidad (o precisión) indica cuánto se aproxima el instrumento a alcanzar el objetivo que queremos lograr. En este caso, para valorarla, al Espesor Central Medio obtenido en cada paciente, que es la media del Espesor Central del Flap y las 2 medidas realizadas 500 μm nasal y temporal a la misma en la imagen de OCT-SA, se le restará el espesor objetivo al

que se aspiraba preoperatoriamente. Se usa el GCM a los 3 meses de seguimiento, cuando el edema postoperatorio se considera resuelto, y es preferible frente a una sola medida puntual central, considerándola una medida más robusta y representativa del centro del flap.

En el caso de iFS-150, la diferencia media entre el GCM y el objetivo encontrada al final del seguimiento, ha sido $6,556 \pm 5,547 \mu\text{m}$; en el caso de LenSx ha sido $17,225 \pm 9,019 \mu\text{m}$; y en FS200 $12,195 \pm 8,088 \mu\text{m}$. Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0,0001$), siendo el más predecible iFS-150 y el que menos LenSx.



	iFS-150 kHz	LenSx	FS200	Valor P
Precisión	$6,556 \pm 5,547^*$ (-5,33 a +21,33)	$17,225 \pm 9,019^*$ (0,67 a +35,67)	$12,195 \pm 8,088^*$ (-1 a +35)	$<0,0001^*$

Figura 47. Gráfica precisión.

EVOLUCIÓN

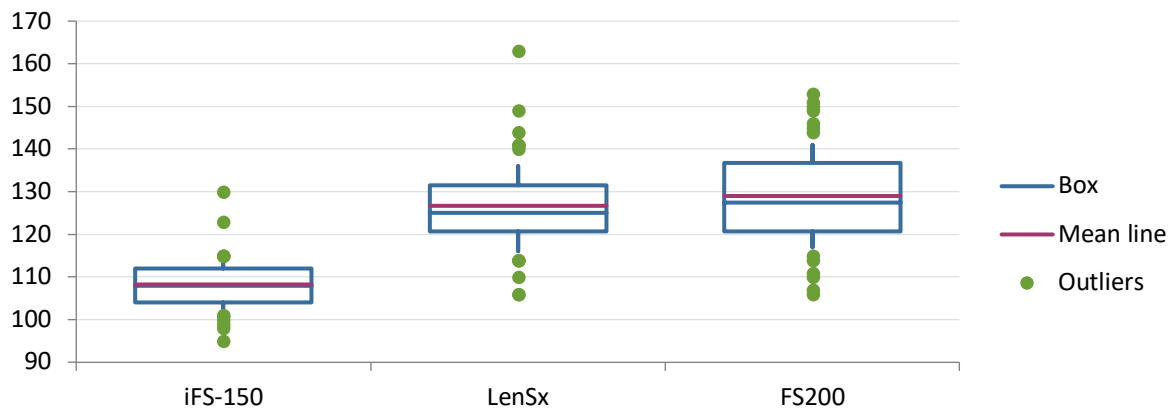
a. Espesor central del flap (ECF)

A las 24 horas tras la intervención existen diferencias estadísticamente significativas en el espesor central del flap ($p = 0,0001$). iFS-150 obtiene un ECF de $108,25 \pm 6,625 \mu\text{m}$; LenSx $126,694 \pm 12,011 \mu\text{m}$ y FS200 $129 \pm 12,835 \mu\text{m}$. Las diferencias son debidas a la comparación de iFS frente a los otros dos, no habiendo diferencias entre LenSx y FS200.

A la semana sigue habiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,001$). iFS-150 alcanza un ECF de $106,971 \pm 6,186 \mu\text{m}$, LenSx de $125,750 \pm 10,087 \mu\text{m}$ y FS200 de $127,553 \pm 12,479 \mu\text{m}$. Estas diferencias de nuevo se deben a que iFS-150 es más fino que los otros dos, sin haber diferencias entre ellos.

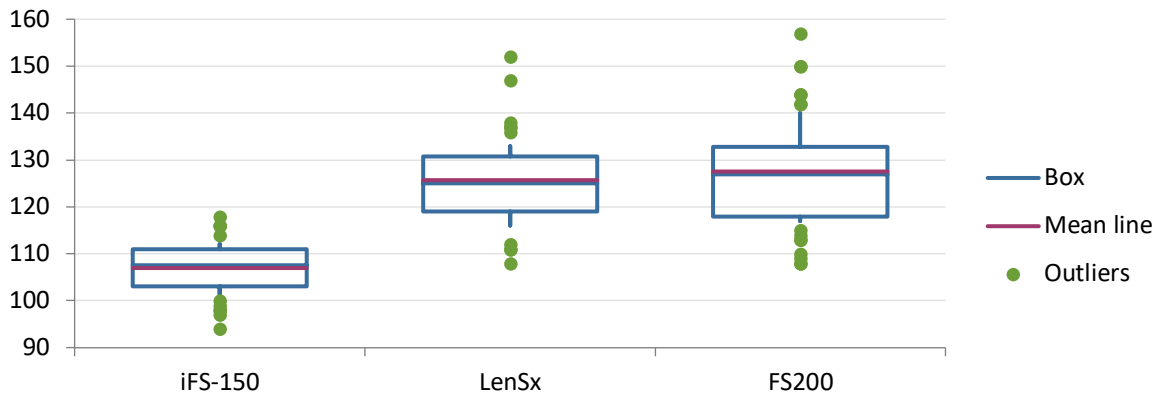
Al mes de la intervención, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en este punto central ($p=0,0001$). El ECF de iFS-150 es $111,806 \pm 5,796 \mu\text{m}$; de LenSx $128,594 \pm 10,057 \mu\text{m}$ y FS200 $131,571 \pm 13,375 \mu\text{m}$. Continúa la tendencia de iFS a ser distinto con respecto a los otros dos instrumentos.

Pasados 3 meses, persisten las diferencias estadísticamente significativas en el espesor central del flap ($p = 0,0001$). El ECF al final del seguimiento en iFS-150 es $117,667 \pm 7,031 \mu\text{m}$, en LenSx $128,568 \pm 8,322 \mu\text{m}$ y en FS200 $132,586 \pm 8,671 \mu\text{m}$. Persisten las diferencias cuando se compara iFS-150 frente a los otros dos, no hallándolas entre LenSx y FS200.



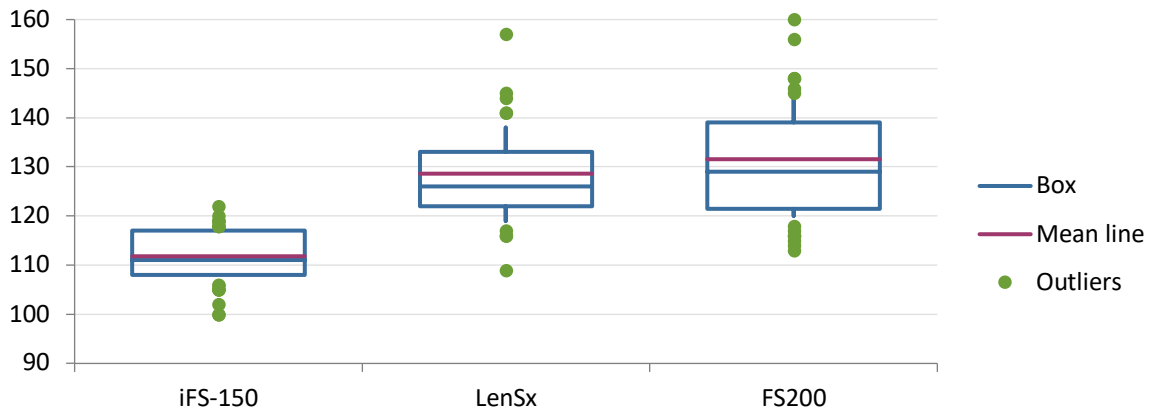
DÍA	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
ECF (μm)	$108,25 \pm 6,625$ * (95 a 130)	$126,694 \pm 12,011$ (106 a 163)	$129 \pm 12,835$ (106 a 153)	$0,0001$ *

Figura 48. Grafica ECF 24h.



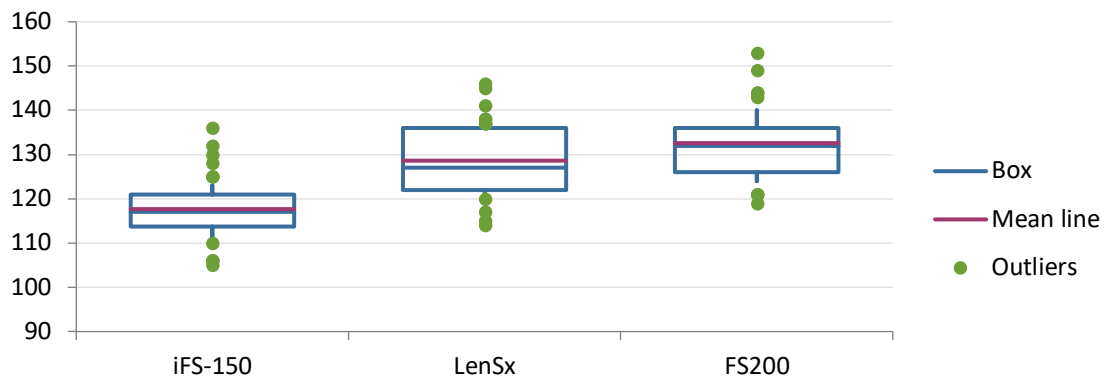
SEMANA	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
ECF (µm)	106,971±6,186* (94 a 118)	125,750±10,087 (108 a 152)	127,553±12,479 (108 a 157)	0,0001*

Figura 49. Grafica ECF 1 semana.



MES	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
ECF (µm)	111,806±5,796* (100 a 122)	128,594±10,057 (109 a 157)	131,571±13,375 (113 a 163)	0,0001*

Figura 50. Grafica ECF 1 mes.



3 MESES	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
ECF (µm)	117,667±7,031* (105 a 136)	128,568±8,322 (114 a 146)	132,586±8,671 (119 a 153)	0,0001*

Figura 51. Grafica ECF 3 meses

b. Espesor Central Medio (ECM)

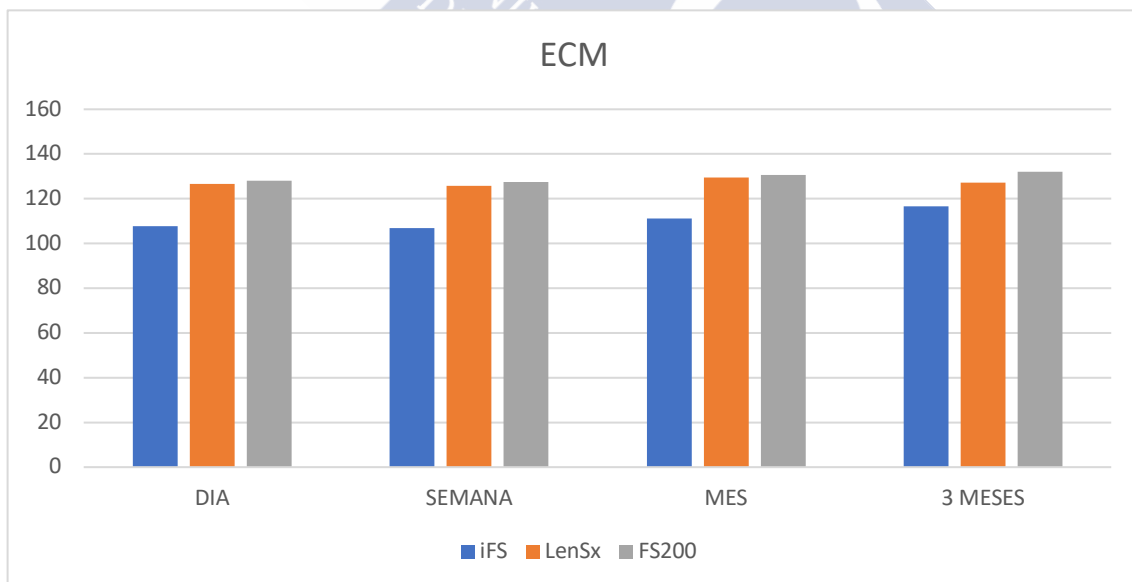


Figura 52. Evolución del espesor central medio (ECM)

Esta medida es la media de las 3 medidas centrales, es decir, la media del GCF y las 2 medidas realizadas 500 µm nasal y temporal a la misma en la imagen de OCT-SA. Es una

medida en cierto modo semejante a GCF, pero más informativa de la precisión del instrumento, ya que tenemos en cuenta 3 puntos centrales, donde la imagen de OCT es además de buena calidad y definición para medir con precisión el espesor del flap.

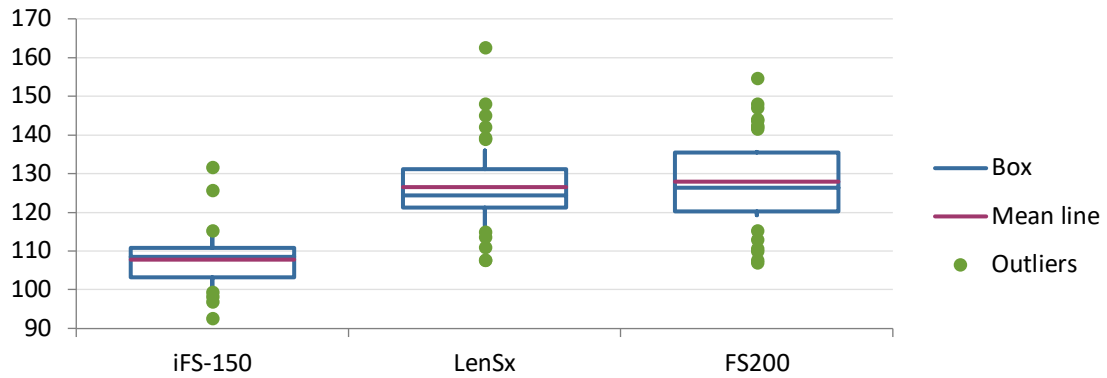
Pasadas las primeras 24 horas de la intervención, los pacientes del grupo iFS-150, presentan un ECM de $107,792 \pm 6,932 \mu\text{m}$, los del grupo LenSx $126,519 \pm 11,368 \mu\text{m}$ y los del grupo FS200 una ECM de $127,944 \pm 12,093 \mu\text{m}$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) entre grupos, las cuales se deben a iFS-150 vs el resto, no habiendo diferencias entre LenSx y FS200.

A la semana, persisten las diferencias estadísticamente significativas, de nuevo debido a las diferencias entre iFS-150 y las otras 2 plataformas ($p = 0,0001$). iFS-150 presenta un ECM de $106,843 \pm 5,917 \mu\text{m}$, LenSx de $125,729 \pm 9,345 \mu\text{m}$ y FS200 de $127,43 \pm 11,968 \mu\text{m}$.

Al mes, las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) se deben a que el ECM de iFS-150 es menor que los otros dos. Así, iFS-150 presenta un ECM de $111,176 \pm 5,096 \mu\text{m}$, LenSx $129,417 \pm 10,187 \mu\text{m}$ y FS200 $130,533 \pm 12,746 \mu\text{m}$.

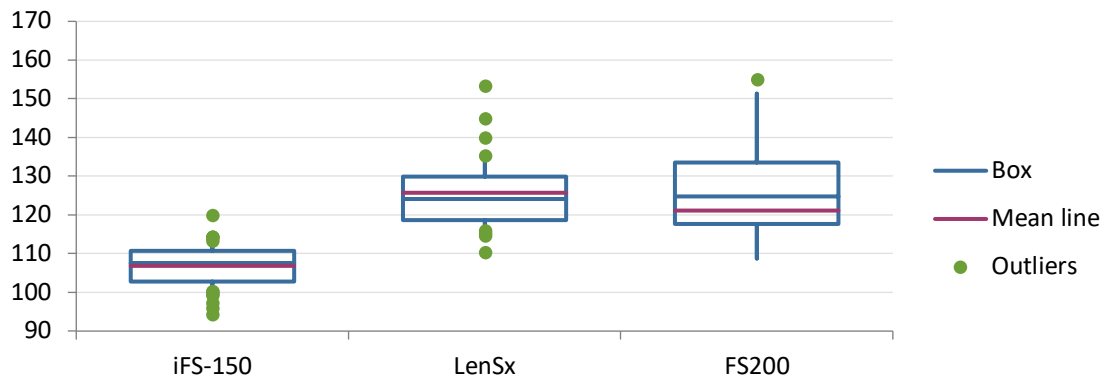
En la última visita de seguimiento, a los 3 meses, la tendencia se mantiene con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$), pero ahora todas las plataformas son diferentes entre sí. Al final del estudio, iFS-150 presenta un ECM de $116,556 \pm 5,547 \mu\text{m}$, LenSx de $127,225 \pm 9,019 \mu\text{m}$ y FS200 de $132,195 \pm 8,089 \mu\text{m}$.

Se objetivan diferencias durante toda la evolución, que se mantienen al final del estudio. iFS-150 hace un flap más fino que los demás, aproximándose más a su espesor objetivo de $110 \mu\text{m}$, con menos desviación estándar y menos dispersión de los valores de espesor central medio que el resto al final del seguimiento, como se puede comprobar gráficamente en los diagramas de cajas. FS200 se aproxima bastante a las $120 \mu\text{m}$ del objetivo, y LenSx se aleja más de sus $110 \mu\text{m}$.



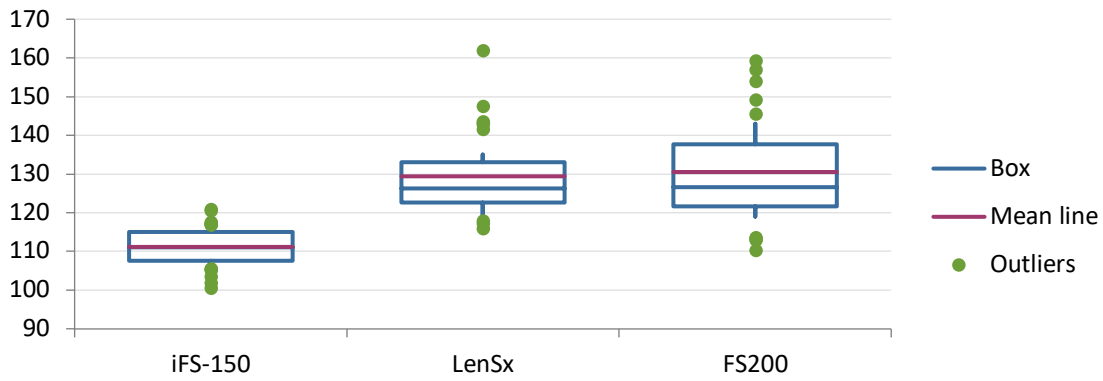
DÍA	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
ECM (µm)	107,792±6,932* (92,67 a 131,67)	126,519±11,368 (107,67 a 162,67)	127,944±12,093 (107 a 154,67)	0,0001*

Figura 53. Grafica ECM 24h.



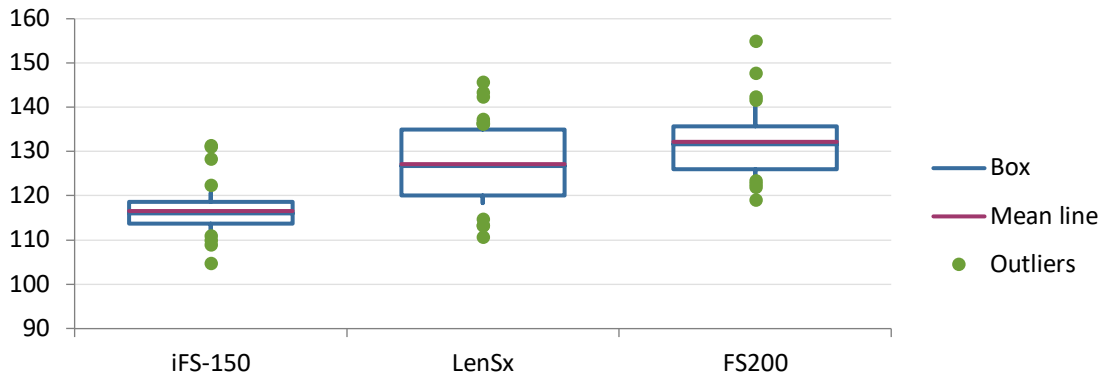
SEMANA	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
ECM (µm)	106,843±5,917* (94,33 a 120)	125,729±9,345 (110,33 a 153,33)	127,43±11,968 (108,67 a 155)	0,0001*

Figura 54. Grafica ECM 1 semana.



MES	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
ECM (µm)	111,176±5,096* (100,67 a 121)	129,417±10,187 (116 a 162)	130,533±12,746 (110,33 a 159,33)	0,0001*

Figura 55. Grafica ECM 1 mes.



3 MESES	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
ECM (µm)	116,556±5,547* (104,67 a 131,33)	127,225±9,019* (110,67 a 145,67)	132,195±8,089* (119 a 155)	0,0001*

Figura 56. Grafica ECM 3 meses.

c. Espesor Medio del Flap (EMF)

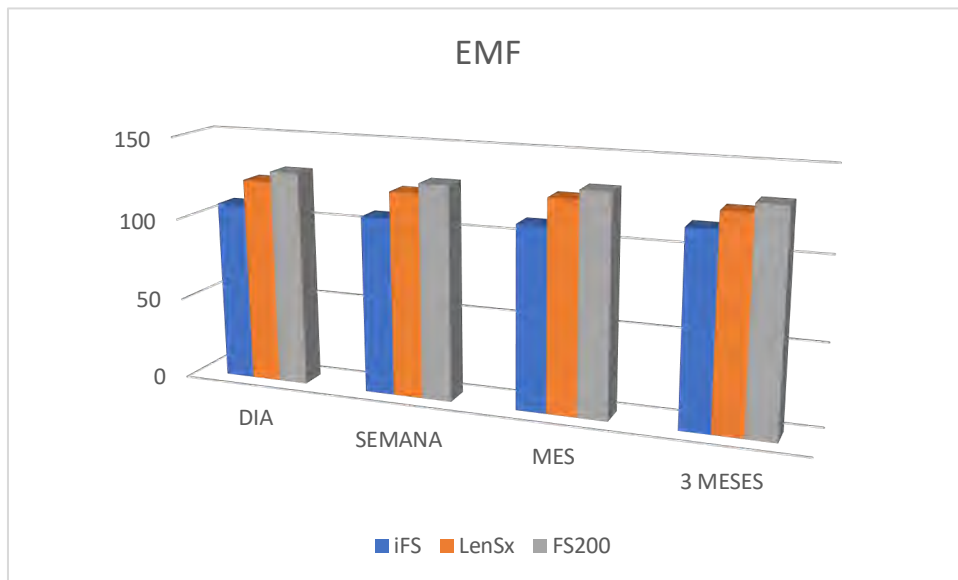


Figura 57. Evolución del espesor medio del flap (EMF)

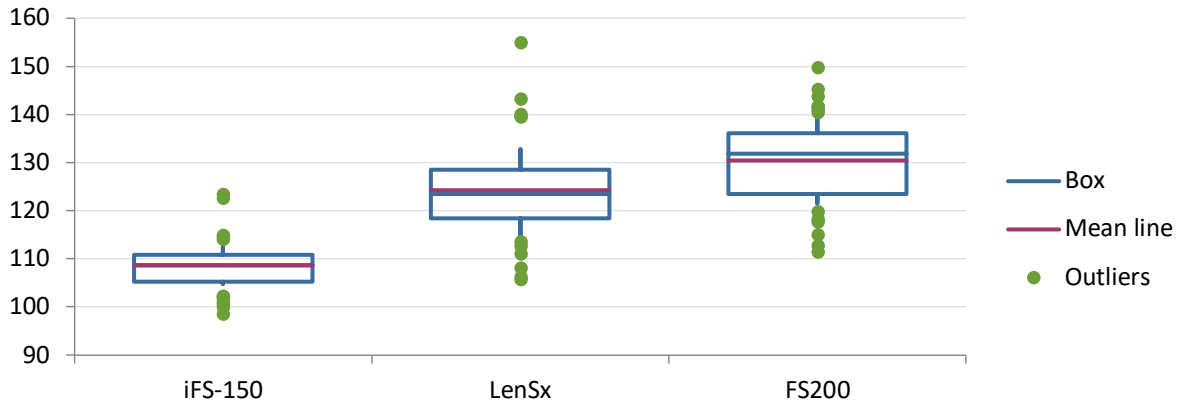
Se trata del espesor medio de todo el flap, teniendo en cuenta todos los puntos medidos cada 500 µm en una imagen de OCT-SA del corte horizontal del flap en los 8 mm centrales del flap.

Al día de la intervención iFS-150 presentaba un EMF de $108,624 \pm 5,226 \mu\text{m}$, LenSx de $124,286 \pm 10,611 \mu\text{m}$ y FS200 de $130,450 \pm 9,497 \mu\text{m}$. Hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) en todas las comparaciones.

A la semana, el EMF con el iFS-150 es $107,589 \pm 5,153 \mu\text{m}$, con el LenSx $123,643 \pm 9,673 \mu\text{m}$ y con el FS200 $129,686 \pm 9,341 \mu\text{m}$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los casos ($p = 0,0001$).

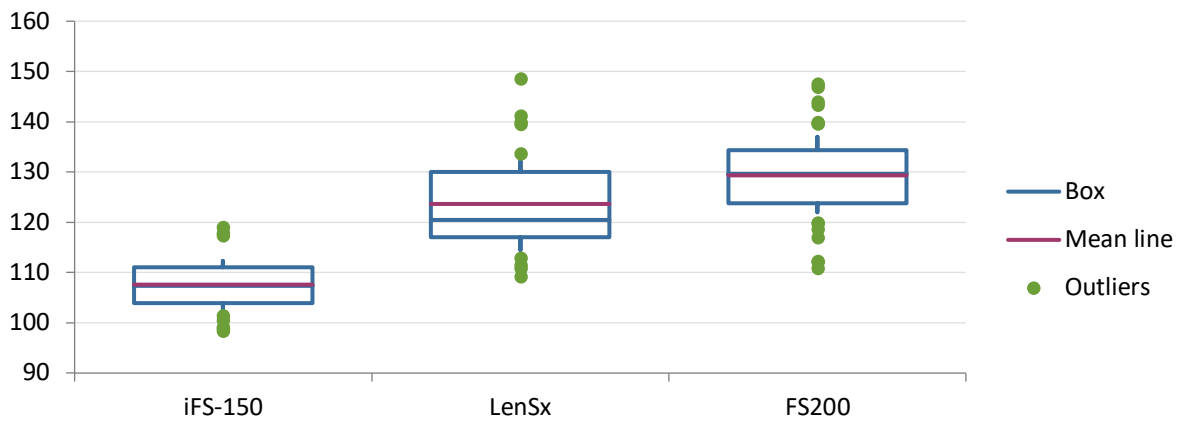
Un mes después de la cirugía, con iFS-150 se observaba EMF de $110,461 \pm 4,707 \mu\text{m}$, con LenSx $126,833 \pm 9,614 \mu\text{m}$ y con FS200 $132,527 \pm 10,439 \mu\text{m}$. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) en todas las comparaciones.

En la última visita de seguimiento, a los 3 meses, persisten las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) siendo el EMF de $116,096 \pm 4,701 \mu\text{m}$ con iFS150, de $126,503 \pm 8,441 \mu\text{m}$ con el LenSx y de $131,786 \pm 7,211 \mu\text{m}$ con el FS200.



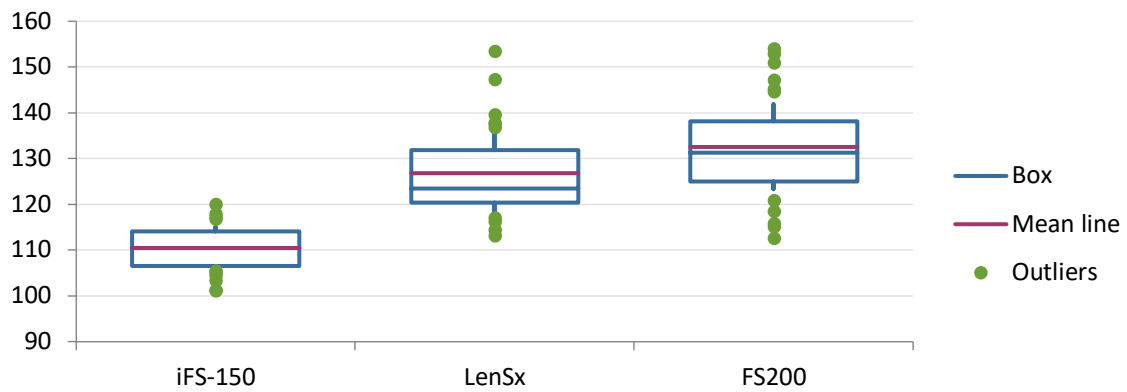
DÍA	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
EMF (μm)	$108,624 \pm 5,226^*$ (98,63 a 123,43)	$124,286 \pm 10,611^*$ (105,78 a 155)	$130,450 \pm 9,497^*$ (111,56 a 149,88)	0,0001*

Figura 58. Grafica EMF 24 horas.



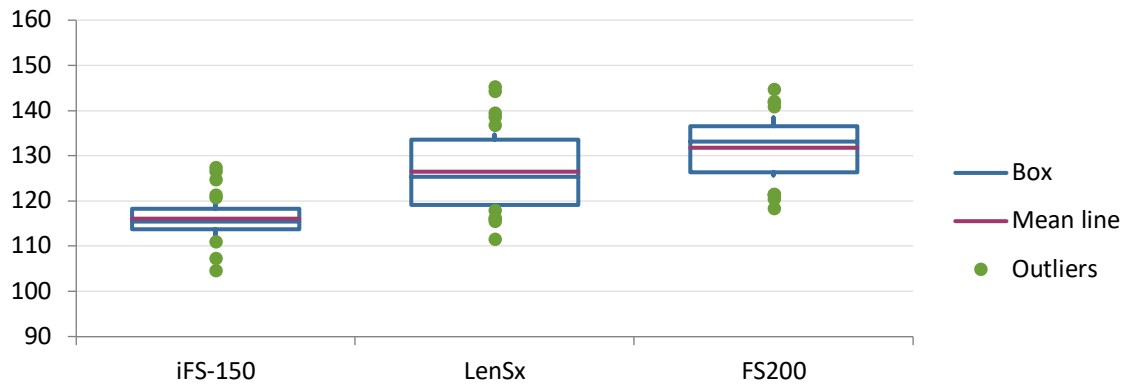
SEMANA	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
EMF (μm)	$107,589 \pm 5,153^*$ (98,47 a 119,11)	$123,643 \pm 9,673^*$ (109,28 a 148,56)	$129,686 \pm 9,341^*$ (110,88 a 147,6)	0,0001*

Figura 59. Grafica EMF 1 semana



MES	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
EMF (µm)	110,461±4,707* (101,28 a 120,18)	126,833±9,614* (113,17 a 153,47)	132,527±10,439* (112,75 a 154,06)	0,0001*

Figura 60. Grafica EMF 1 mes.



3 MESES	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
EMF (µm)	116,096±4,701* (104,72 a 127,5)	126,503±8,441* (111,63 a 145,32)	131,786±7,211* (118,47 a 144,82)	0,0001*

Figura 61. Grafica EMF 3 meses.

d. Espesor de flap máximo

Se refiere al valor medio de espesor máximo medido en cada flap, teniendo en cuenta todas las medidas puntuales realizadas sobre el corte horizontal de OCT-SA del flap.

El espesor de flap máximo a las 24h de la intervención es de $118,250 \pm 6,789 \mu\text{m}$ para iFS-150, de $135,056 \pm 12,599 \mu\text{m}$ para LenSx y de $144,972 \pm 0,067 \mu\text{m}$ para FS200. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones. ($p = 0,0001$)

A la semana se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) en todos los casos, siendo el espesor máximo de iFS-150 $116,706 \pm 6,380 \mu\text{m}$, el de LenSx $135,031 \pm 10,040 \mu\text{m}$ y el de FS200 $143,436 \pm 10,498 \mu\text{m}$.

Al mes continúan presentes las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$). iFS-150 presenta un espesor máximo de $119,056 \pm 7,942 \mu\text{m}$, LenSx de $137,812 \pm 11,172 \mu\text{m}$ y FS200 de $146,229 \pm 12,158 \mu\text{m}$.

Al final del seguimiento, las diferencias son estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) en todas las comparaciones, siendo el espesor máximo de iFS-150 $127,556 \pm 6,430 \mu\text{m}$, el de LenSx $138,703 \pm 9,885 \mu\text{m}$ y FS200 $145,138 \pm 0,453 \mu\text{m}$.

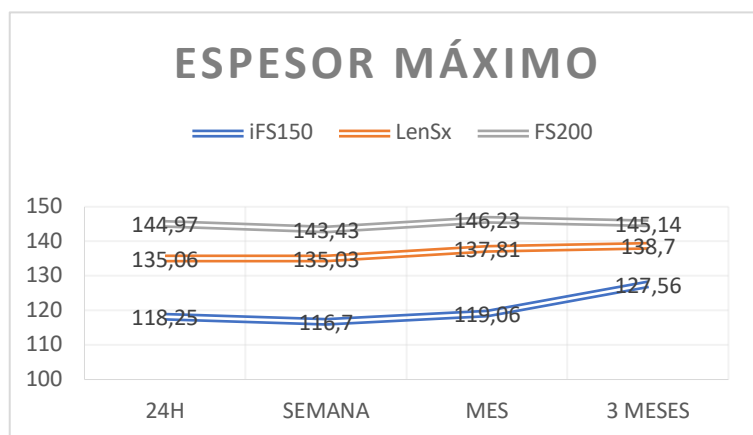


Figura 62. Grafica espesor máximo del flap.

e. Espesor de flap mínimo

Se refiere a la media del valor de espesor mínimo medido en cada flap, teniendo en cuenta todas las medidas puntuales realizadas sobre el corte horizontal de OCT-SA del flap.

El espesor mínimo del flap a las 24 horas de la intervención es de $100,65 \pm 6,620 \mu\text{m}$ en iFS-150, de $111,861 \pm 10,726 \mu\text{m}$ en LenSx y de $118,556 \pm 8,653 \mu\text{m}$ en FS200. Las diferencias encontradas entre grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0,0001$).

A la semana, iFS-150 presentaba un espesor mínimo de $99,647 \pm 5,872 \mu\text{m}$, LenSx de $109,469 \pm 11,562 \mu\text{m}$, FS200 de $119,282 \pm 9,168 \mu\text{m}$. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) en todos los grupos.

Al mes, el espesor mínimo del flap con iFS-150 era de $101,611 \pm 5,683 \mu\text{m}$, con LenSx era de $112,875 \pm 10,948 \mu\text{m}$ y con FS200 de $121,229 \pm 10,367 \mu\text{m}$. Todas las comparaciones mostraban diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$).

Al final del seguimiento, transcurridos 3 meses, las diferencias continuaban siendo estadísticamente significativas ($p = 0,0001$). iFS-150 presentaba un espesor mínimo de $105,167 \pm 5,454 \mu\text{m}$, LenSx de $113,784 \pm 9 \mu\text{m}$, y FS200 de $119,724 \pm 7,535 \mu\text{m}$.

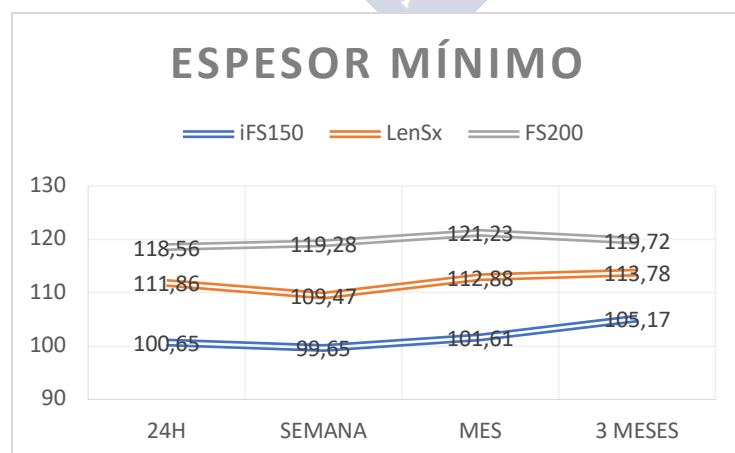


Figura 63. Grafica espesor mínimo del flap.

HOMOGENEIDAD

f. Diferencia de espesor en puntos simétricos

Este parámetro es la diferencia, en valor absoluto, del espesor del flap en puntos simétricos, es decir, equidistantes del centro del flap. A mayor diferencia, mayor heterogeneidad del flap y menor simetría nasal – temporal.

A 1 mm de distancia del centro del flap, la diferencia de espesor a las 24 horas entre puntos simétricos es de $5,075 \pm 4,875 \mu\text{m}$ para iFS-150, de $4,868 \pm 3,685 \mu\text{m}$ en LenSx y de $6,778 \pm 6,446 \mu\text{m}$ con FS200. A la semana, la diferencia es de $4,647 \pm 3,489 \mu\text{m}$ para iFS-150, $5,312 \pm 3,93 \mu\text{m}$ en LenSx y $5,947 \pm 6,641 \mu\text{m}$ en FS200. Pasado un mes, $4,25 \pm 3,29 \mu\text{m}$ para iFS-150, $4 \pm 2,918 \mu\text{m}$ en LenSx y $7,8 \pm 7,929 \mu\text{m}$ con FS200. Al final de los 3 meses de seguimiento, $5,861 \pm 5,325 \mu\text{m}$ para iFS-150, $6,514 \pm 5,059 \mu\text{m}$ en LenSx y $6,448 \pm 5,572 \mu\text{m}$ en FS200. En ninguna de las comparaciones se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

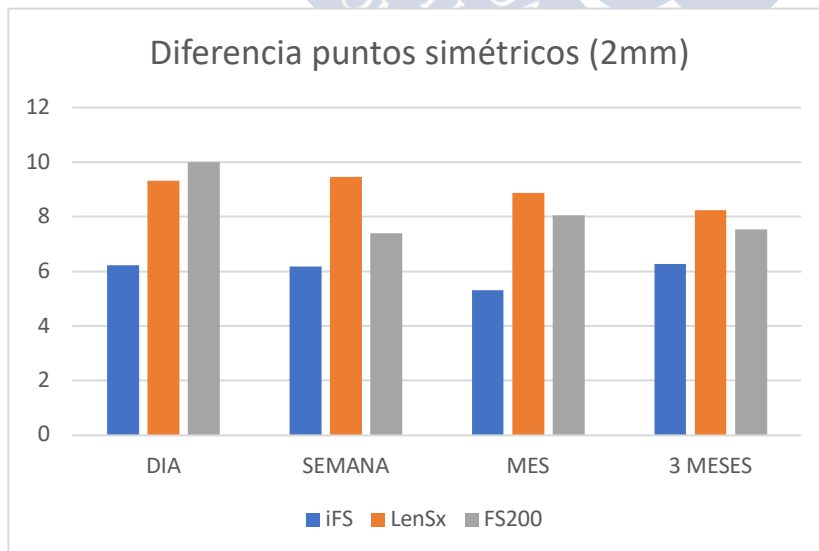


Figura 64. Diferencia en puntos simétricos (a 2 mm del centro).

A 2 mm de distancia del centro del flap, la diferencia a las 24 horas entre puntos simétricos es de $6,225 \pm 5,337 \mu\text{m}$ para iFS-150, de $9,316 \pm 8,108 \mu\text{m}$ en LenSx y $10 \pm 6,481 \mu\text{m}$ con FS200. A la semana, la diferencia es de $6,176 \pm 4,783 \mu\text{m}$ para iFS-150, de $9,469 \pm 6,54 \mu\text{m}$ en LenSx y de $7,395 \pm 5,716 \mu\text{m}$ con FS200. Pasado un mes, $5,306 \pm 4,288 \mu\text{m}$ para iFS-150, $8,875 \pm 6,661 \mu\text{m}$ en LenSx y $8,057 \pm 7,708 \mu\text{m}$ con FS200. Al final de los 3 meses de seguimiento, $6,278 \pm 5,765 \mu\text{m}$ para iFS-150, $8,243 \pm 6,166 \mu\text{m}$ en LenSx y $7,552 \pm 5,968 \mu\text{m}$ con FS200. De nuevo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

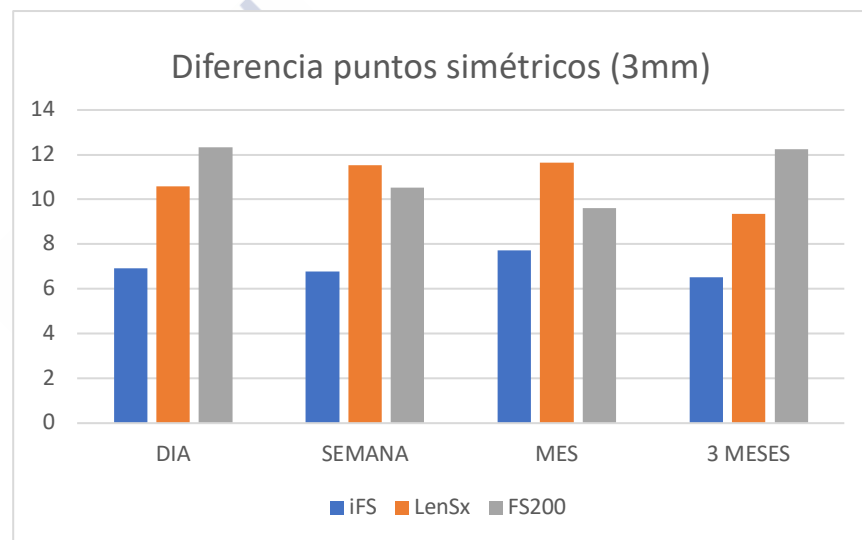


Figura 65. Diferencia en puntos simétricos (a 3 mm del centro)

A 3 mm de distancia del centro del flap, la diferencia a las 24 horas entre puntos simétricos es de $6,925 \pm 5,841 \mu\text{m}$ para iFS-150, de $10,579 \pm 9,003 \mu\text{m}$ en LenSx y de $12,333 \pm 7,768 \mu\text{m}$ con FS200, siendo las diferencias en este punto estadísticamente significativas entre iFS-150 y FS200 ($p = 0,0081$). A la semana, la diferencia continúa siendo estadísticamente significativa entre iFS-150 y LenSx ($p = 0,044$), obteniéndose unos valores de $6,778 \pm 5,776 \mu\text{m}$ para iFS-150, de $11,531 \pm 8,684 \mu\text{m}$ en LenSx y de $10,541 \pm 9,085 \mu\text{m}$ con FS200. Después de un mes no se encuentra significación estadística en las diferencias, con valores de $7,722 \pm 5,348 \mu\text{m}$ para iFS-150, de $11,633 \pm 8,109 \mu\text{m}$ en LenSx y de $9,625 \pm 8,027 \mu\text{m}$ con FS200. Al final de los 3 meses de seguimiento, persiste la significación estadística en las diferencias, a expensas de iFS-150 comparado con FS200 ($p = 0,0073$), siendo los valores de $6,528 \pm 4,582$

μm para iFS-150, de $9,351 \pm 7,815 \mu\text{m}$ en LenSx y de $12,24 \pm 7,975 \mu\text{m}$ con FS200. A 4 mm del centro del flap, a las 24 h, la diferencia entre puntos simétricos es $5,053 \pm 3,628 \mu\text{m}$ para iFS-150, $10,759 \pm 6,864 \mu\text{m}$ en LenSx y $11,429 \pm 7,673 \mu\text{m}$ con FS200. A la semana, la diferencia es $4,273 \pm 2,573 \mu\text{m}$ para iFS-150, $13,667 \pm 8,889 \mu\text{m}$ en LenSx y $11 \pm 8,124 \mu\text{m}$ con FS200. Al mes, $6 \pm 3,775 \mu\text{m}$ para iFS-150, $12,591 \pm 7,5 \mu\text{m}$ en LenSx y $11,333 \pm 6,282 \mu\text{m}$ con FS200. A los 3 meses, $6 \pm 5,41 \mu\text{m}$ para iFS-150, $12,143 \pm 8,779 \mu\text{m}$ en LenSx y $12 \pm 7,789 \mu\text{m}$ con FS200. Las diferencias han sido siempre estadísticamente significativas, siendo $p = 0,0045$ al día siguiente, $p = 0,0067$ a la semana, $p = 0,0069$ al mes y $p = 0,0025$ a los 3 meses, en los 3 últimos casos gracias a iFS-150 vs LenSx. Esto podría indicar una mayor homogeneidad en el corte para iFS-150 y en cambio un aspecto más irregular para las otras dos plataformas, si bien a esta distancia del centro, en ocasiones, estamos limitados por la calidad de la captura de la OCT para la realización de la medida con el calibre.

Subanálisis: Si comparamos los 2 LFS que inicialmente se marcaban como objetivo $110 \mu\text{m}$, y que además presentan más diferencias en cuanto a su funcionamiento (interfaz y presión de aplanación), la T de Student pone de manifiesto diferencias en todos los cortes temporales a 2, 3 y 4 mm, excepto en 2mm y 3mm a los 3 meses (aunque con tendencia a la significación).

DIF P.SIMETRICOS	iFS-150	LenSx	Valor P
2mm día	6,225 \pm 5,337	9,316 \pm 8,108	0,049*
2mm semana	6,176 \pm 4,783	9,469 \pm 6,54	0,022*
2mm mes	5,306 \pm 4,288	8,875 \pm 6,661	0,009*
2mm 3 meses	6,278 \pm 5,765	8,243 \pm 6,166	0,164
3mm día	6,925 \pm 5,841	10,579 \pm 9,003	0,036*
3mm semana	6,778 \pm 5,776	11,531 \pm 8,684	0,011*
3mm mes	7,722 \pm 5,348	11,633 \pm 8,109	0,022*
3mm 3 meses	6,528 \pm 4,582	9,351 \pm 7,815	0,065
4mm día	5,053 \pm 3,628	10,759 \pm 6,864	0,002*
4mm semana	4,273 \pm 2,573	13,667 \pm 8,889	0,002*
4mm mes	6 \pm 3,775	12,591 \pm 7,5	0,002*
4mm 3 meses	6 \pm 5,41	12,143 \pm 8,779	<0,001*

Tabla 5. Asimetría en iFS-150kHz (plano, alta presión) vs LenSx (curvo, baja presión).

g. Rango intraflap

Este parámetro es la diferencia, en valor absoluto, entre el espesor máximo del flap y el espesor mínimo. A mayor diferencia, mayor heterogeneidad del flap, menos “planar” y paralela a la superficie anterior de la córnea.

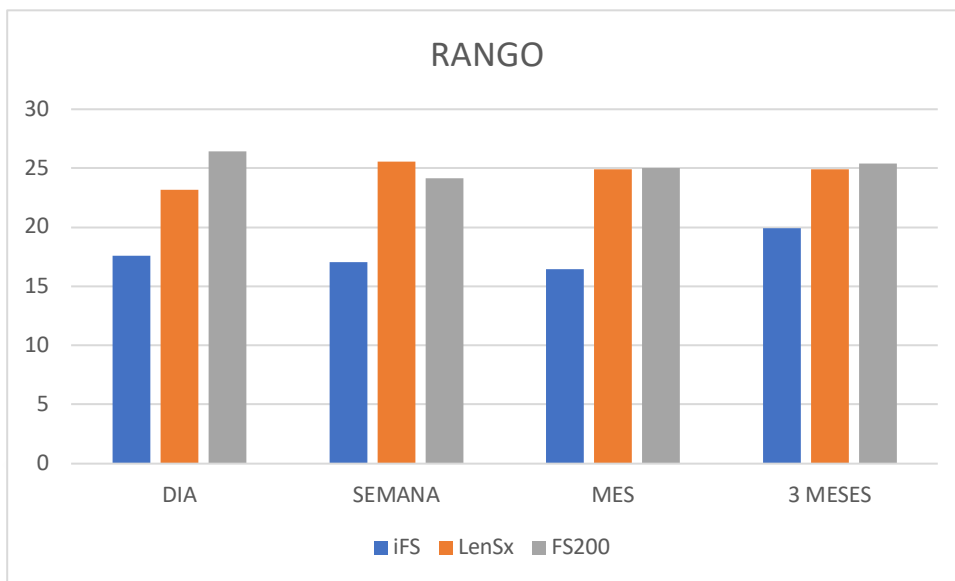
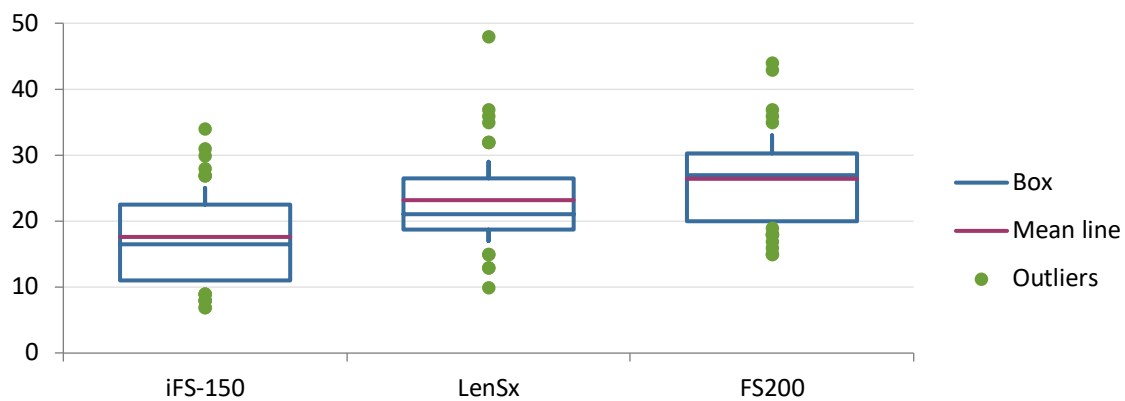


Figura 66. Rango de espesor intraflap.

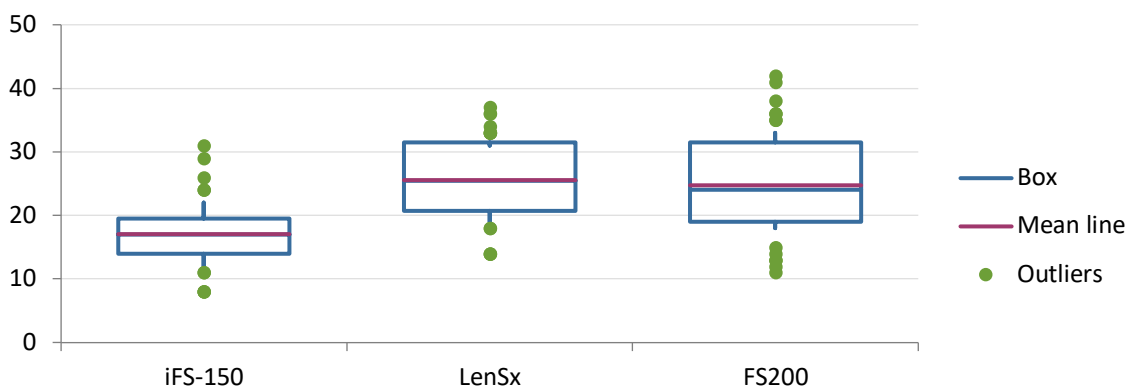
Al día de la intervención, el rango en iFS-150 es de $17,6 \pm 7,575 \mu\text{m}$, en LenSx de $23,194 \pm 7,888 \mu\text{m}$ y en FS200 de $26,417 \pm 7,408 \mu\text{m}$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$).

A la semana, continúan las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$), siendo el rango en iFS-150 de $17,059 \pm 5,493 \mu\text{m}$, en LenSx de $25,562 \pm 6,613 \mu\text{m}$ y en FS200 de $24,154 \pm 9,115 \mu\text{m}$.



DÍA	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
Rango (µm)	17,6±7,575 *	23,194±7,888	26,417±7,408	0,0001*

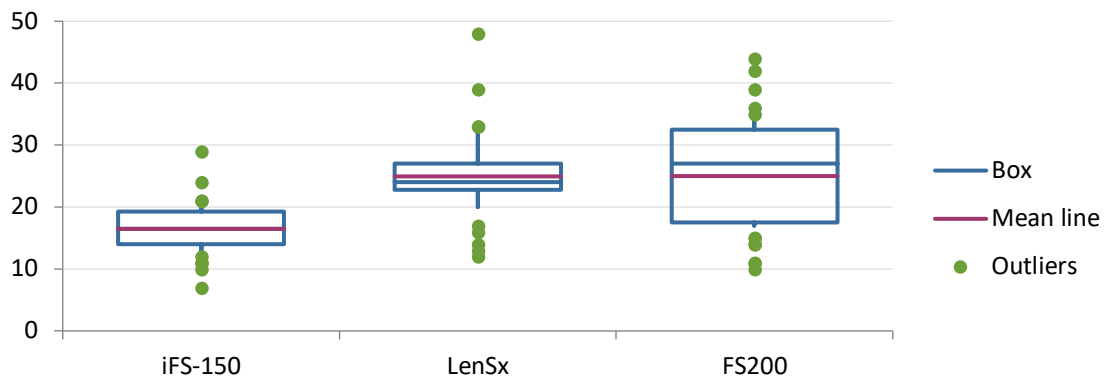
Figura 67. Rango 24h



SEMANA	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
Rango (µm)	17,059±5,493 *	25,562±6,613	24,154±9,115	0,0001*

Figura 68. Rango semana

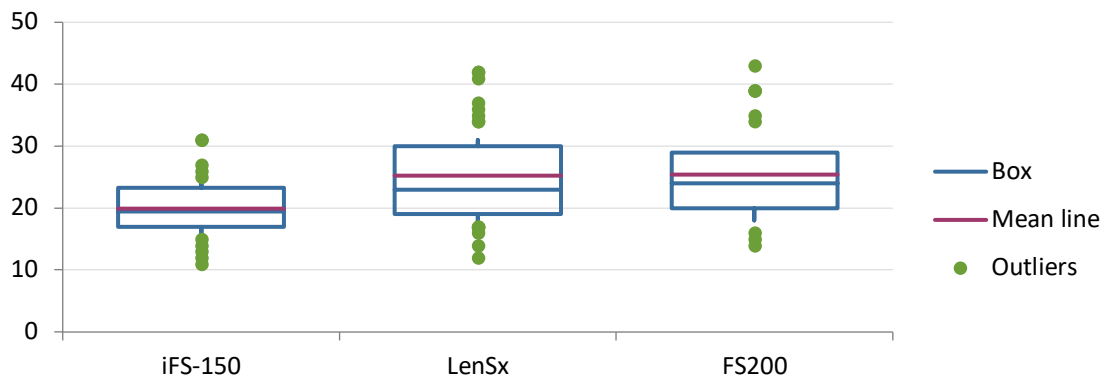
Al mes, el iFS-150 continúa siendo el más regular, con un rango menor ($p = 0,0001$). El rango en iFS-150 es de $16,472 \pm 4,226 \mu\text{m}$, en LenSx $24,938 \pm 7,179 \mu\text{m}$ y en FS200 $25 \pm 9,152 \mu\text{m}$.



MES	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
Rango (μm)	16,472 \pm 4,226*	24,938 \pm 7,179	25 \pm 9,152	0,0001*

Figura 69. Rango mes

A los 3 meses, las diferencias continúan siendo estadísticamente significativas ($p = 0,0026$), siendo favorable el rango de iFS-150. Presentan valores de $19,917 \pm 4,747 \mu\text{m}$ en iFS-150kHz, de $24,919 \pm 8,351 \mu\text{m}$ en LenSx, de $25,414 \pm 7,78 \mu\text{m}$ en FS200.



3 MESES	iFS-150	LenSx	FS200	Valor P
Rango (μm)	19,917 \pm 4,747 *	24,919 \pm 8,351	25,414 \pm 7,78	0,0026*

Figura 70. Rango 3 meses.

En todos los puntos del seguimiento las diferencias se han debido al menor rango de iFS-150 comparado con las otras dos plataformas.

h. Desviación estándar del espesor del flap

Se refiere a la desviación estándar del espesor medio del flap, teniendo en cuenta todos los puntos medidos en el flap cada 500 μm . A mayor desviación estándar, mayor irregularidad del corte.

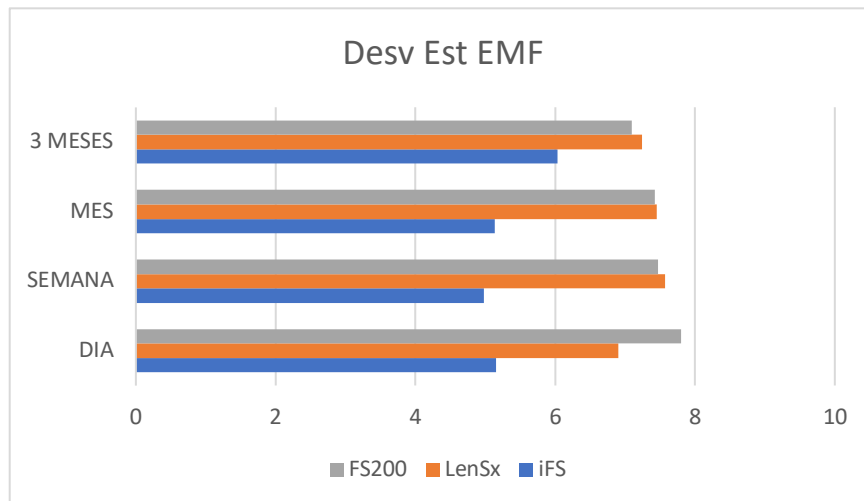


Figura 71. Desviación estándar del espesor medio del flap.

A las 24 h, la desviación estándar (DE) del flap del iFS-150 es de $5,151 \pm 2,11 \mu\text{m}$, la del LenSx $6,898 \pm 2,535 \mu\text{m}$ y $7,800 \pm 2,59 \mu\text{m}$ la del FS200. Hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) entre iFS-150 y los otros dos, ya que hace un flap más homogéneo.

A la semana, iFS-150 presenta una DE de $4,975 \pm 1,672 \mu\text{m}$, en el LenSx una DE de $7,567 \pm 1,983 \mu\text{m}$ y con FS200 una DE de $7,467 \pm 2,807 \mu\text{m}$; habiendo diferencias estadísticamente significativas a favor de iFS-150 ($p = 0,0001$).

Pasado un mes, iFS-150 arroja una DE de $5,132 \pm 2,307 \mu\text{m}$, LenSx de $7,453 \pm 2,393 \mu\text{m}$ y FS200 de $7,421 \pm 2,551 \mu\text{m}$, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$) gracias a la menor DE de iFS-150.

A los 3 meses y finalizado el seguimiento, la tendencia se mantiene, hallándose diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0369$). Con el iFS-150 se obtiene una DE $6,03 \pm 1,839 \mu\text{m}$, con LenSx la DE es $7,24 \pm 2,38 \mu\text{m}$ y con FS200 una DE de $7,095 \pm 2,125 \mu\text{m}$

4) Evolución del espesor del flap intragrupo

Se presentan a continuación los cambios en el espesor del flap con respecto al flap a las 24h de la intervención. Se analizará la evolución del ECM, EMF, rango a través de ANOVA de medidas repetidas (2 colas) y análisis de regresión simple correlacionando estos cambios en el flap con la evolución de la AV.

a. iFS-150 kHz

iFS-150 ECM	24h	Semana	Mes	3 meses	Valor P
Media \pm DE	107,792 \pm 6,932	106,843 \pm 5,917	111,176 \pm 5,096*	116,556 \pm 5,547*	<0,001*
Cambio %		-0,88%	+3,14%	+8,13%	

Tabla 6. Evolución espesor central medio iFS-150kHz

iFS-150 EMF	24h	Semana	Mes	3 meses	Valor P
Media \pm DE	108,624 \pm 5,226	107,589 \pm 5,153*	110,461 \pm 4,707*	116,096 \pm 4,701*	<0,0001*
Cambio %		-0,95%	+1,69%	+8,13%	

Tabla 7. Evolución espesor medio del flap iFS-150kHz

iFS-150 RANGO	24h	Semana	Mes	3 meses	Valor P
Media \pm DE	17,6 \pm 7,575	17,059 \pm 5,493	16,472 \pm 4,226	19,917 \pm 4,747	0,059
Cambio %		-3,07%	-6,41%	+13,16%	

Tabla 8. Evolución rango del espesor del flap iFS-150kHz

Se encuentra engrosamiento estadísticamente significativo en el flap al mes y a los 3 meses. No así en el rango del flap. La evolución de la AV no ha mostrado cambios estadísticamente significativos en la escala decimal ni en la escala logMAR. En el análisis de regresión simple no se encontraron correlaciones entre GCM, GCF o rango y cambios en la AV en ninguno de los puntos de corte del estudio. No se encontraron cambios en el flap de iFS-150 que se correlacionasen con la evolución de la AV.

b. LenSx

LenSx ECM	24h	Semana	Mes	3 meses	Valor P
Media \pm DE	126,519 \pm 11,368	125,729 \pm 9,345	129,417 \pm 10,187	127,225 \pm 9,019	>0,05
Cambio %		-0,62%	+2,29%	+0,55%	

Tabla 9. Evolución espesor central medio LenSx

LenSx EMF	24h	Semana	Mes	3 meses	Valor P
Media \pm DE	124,286 \pm 10,611	123,642 \pm 9,673	126,833 \pm 9,614	126,503 \pm 8,441	>0,05
Cambio %		-0,52%	+2,05%	+1,75%	

Tabla 10. Evolución espesor medio del flap LenSx

LenSx RANGO	24h	Semana	Mes	3 meses	Valor P
Media \pm DE	23,194 \pm 7,888	25,562 \pm 6,613	24,938 \pm 7,179	24,919 \pm 8,351	>0,05
Cambio %		+10,21%	+7,52%	+7,44%	

Tabla 11. Evolución rango del espesor del flap LenSx

En el LenSx, a diferencia de iFS-150kHz, el ECM no cambia significativamente con el tiempo. El EMF muestra un ligero engrosamiento sin suponer un cambio significativo. El rango no presenta diferencias significativas. La evolución de la AV no ha mostrado cambios estadísticamente significativos en la escala decimal ni en logMAR. En el análisis de regresión no se observaron relaciones entre evolución de AV y cambios en los parámetros del flap.

c. FS200

FS200 ECM	24h	Semana	Mes	3 meses	Valor P
Media ± DE	127,944 ± 12,093	127,43 ± 11,968	130,533 ± 12,746	132,195 ± 8,089	>0,05
Cambio		-0,40%	+2,02%	+3,32%	

Tabla 12. Evolución espesor central medio FS200

FS200 EMF	24h	Semana	Mes	3 meses	Valor P
Media ± DE	130,450 ± 9,497	129,686 ± 9,341	132,527 ± 10,439	131,786 ± 7,211	>0,05
Cambio		-0,40%	+2,02%	+3,32%	

Tabla 13. Evolución espesor medio del flap FS200

FS200 RANGO	24h	Semana	Mes	3 meses	Valor P
Media ± DE	26,471 ± 7,408	24,154 ± 9,115	25 ± 9,152	25,414 ± 7,78	>0,05
Cambio		-8,75%	-5,56%	-3,99%	

Tabla 14. Evolución rango del grosor del flap FS200

Con el FS200 el ECM es casi constante desde el principio. En este caso no se observa la tendencia que mostraba con iFS-150 a engrosarse con el tiempo. En el rango no hay cambios estadísticamente significativos. Es un flap homogéneamente más grueso, entre otras cosas porque el espesor objetivo del instrumento también es mayor que en el iFS-150. La AV decimal presenta diferencias significativas al día y a la semana si se compara con el mes y los 3 meses ($p < 0,0001$), significación que se mantiene en la escala logarítmica ($p < 0,0001$). En el análisis de regresión no hay correlación entre la AV y los cambios de parámetros del flap.

5) Densidad óptica en Unidades de Escala de Grises

Para esta experiencia, se divide el flap en un segmento central de 2 mm y otros dos segmentos nasal y temporal de 2 mm de ancho. A su vez, distinguimos entre flap y estroma residual, analizando únicamente, como se describe en el material y métodos, el estroma contenido en el flap y el estroma subyacente. Dada la mayor frecuencia de artefactos por incidir la luz del tomógrafo de forma variable fuera del centro corneal, hemos excluido del análisis los segmentos nasal y temporal, quedando solamente el tercio central para el análisis en escala de grises (gray scale units -GSU- en inglés).

Como se ha expuesto con anterioridad, se aplica la t de Student para la comparación del iFS-150 frente al LenSx (Tabla 15) (fig.72), y el ANOVA de medidas repetidas para la evolución de la densidad óptica en los distintos LFS (Tablas 16 a 18).

D.O. (GSU)	iFS-150 kHz	LenSx	Valor P
FLAP 24h	134,535 ± 26,552	158,912 ± 18,616	<0,0001*
RSB 24h	127,522 ± 27,862	138,790 ± 23,153	0,06
FLAP semana	143,889 ± 26,022	160,092 ± 20,996	0,007*
RSB semana	120,624 ± 27,847	135,387 ± 19,995	0,017*
FLAP mes	144,064 ± 22,295	152,483 ± 19,327	0,10
RSB mes	120,690 ± 20,012	121,933 ± 19,379	0,79
FLAP 3 meses	147,798 ± 18,579	146,181 ± 25,013	0,75
RSB 3 meses	129,862 ± 19,236	133,163 ± 22,186	0,49

Tabla 15. Comparación densidad óptica IFS-150kHz vs LenSx.

Así, tras 24 horas, el estroma del flap en el iFS-150 presentaba una densidad óptica de $134,535 \pm 26,552$ GSU y en el LenSx de $158,912 \pm 18,616$ GSU, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). En el estroma subyacente, el iFS-150 presentaba una densidad de $127,522 \pm 27,862$ GSU y el LenSx de $138,79 \pm 23,153$ sin haber diferencias significativas.

A la semana de la intervención, la DO es $143,889 \pm 26,022$ GSU en el estroma del flap de iFS-150, $160,092 \pm 20,996$ en el estroma del flap del LenSx, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,007$). En el estroma subyacente, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo la densidad óptica para el iFS-150 de $120,624 \pm 27,847$ GSU y $135,387 \pm 19,995$ GSU para el LenSx ($p = 0,017$). Observándose, por tanto, que la densidad óptica del iFS-150 sigue siendo menor.

Después de 1 mes, el estroma del flap obtenido con el iFS-150 presenta $144,064 \pm 22,295$ GSU de densidad óptica, mientras que en el flap del LenSx la DO es $152,483 \pm 19,327$ GSU, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Tampoco se encuentran en la DO del estroma subyacente ($p = 0,10$), donde el iFS-150 condiciona una DO de $120,69 \pm 20,012$ GSU y con el LenSx es $121,933 \pm 19,38$ GSU.

A los 3 meses de seguimiento, no se encuentran diferencias en la densidad óptica de los estromas contenidos en el flap ni en los estromas residuales ($p > 0,05$). El uso del iFS-150 da una DO en el estroma del flap de $147,798 \pm 18,58$ GSU y en el subyacente de $129,862 \pm 19,236$ GSU, mientras que con la utilización del LenSx presenta en el flap $146,181 \pm 25,013$ GSU y en el estroma subyacente $133,163 \pm 22,186$ GSU, siendo comparables al final del seguimiento.

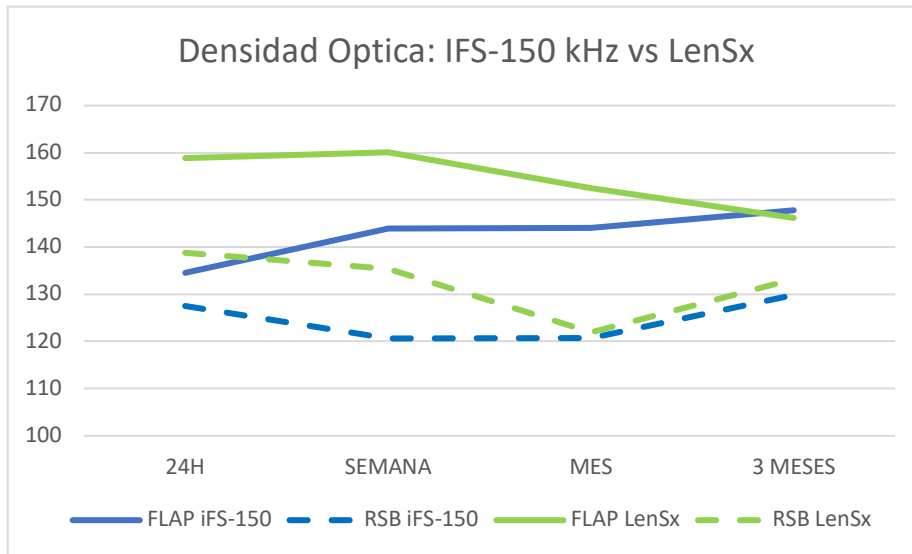


Figura 72. Evolución densidad óptica iFS-150kHz y LenSx.

Cuando se compara la evolución de la densidad óptica en el estroma del flap y en el lecho estromal según el LFS usado no hay cambios estadísticamente significativos (tablas 16 y 17).

iFS-150	24h	SEMANA	MES	3 MESES	Valor P
FLAP	134,535±26,552	143,889±26,022	144,064±22,295	147,798±18,579	0,28
Cambio		+6,95%	+7,08%	+9,86%	
RSB	127,522±27,862	120,624±27,847	120,69±20,012	129,862±19,236	0,22
Cambio		-5,41%	-5,36%	+1,83%	

Tabla 16. Evolución temporal iFS-150kHz.

LenSx	24h	SEMANA	MES	3 MESES	Valor P
FLAP	158,912±18,616	160,092±20,996	152,483±19,327	146,181±25,013	0,068
Cambio		+0,74%	-4,05%	-8,01%	
RSB	138,79±23,153	135,387±19,995	121,933±19,379*	133,163±22,186	0,012*
Cambio		-2,45%	-12,15%	-4,05%	

Tabla 17. Evolución temporal LenSx.

En cuanto a FS200, al haberse realizado las imágenes con otra OCT-SA, la comparación sólo cabe realizarse consigo mismo (fig.73). La evolución de la DO en el estroma del flap muestra cambios con el tiempo, aunque no sean significativos, siendo $149,795 \pm 27,982$ GSU a las 24 h, $145,57 \pm 36,642$ GSU a la semana, $137,544 \pm 25,913$ GSU al mes y $137,818 \pm 33,072$ GSU a los 3 meses. En cambio, en el estroma residual los cambios a la semana, al mes y 3

meses son estadísticamente significativos ($p=0,013$), con valores de GSU de $145,362 \pm 22,792$ a las 24 h, $130,476 \pm 25,797$ a la semana, $128,435 \pm 25,639$ al mes y $132,09 \pm 25,427$ a 3 meses.

FS200	24h	SEMANA	MES	3 MESES	Valor P
FLAP	$149,795 \pm 27,982$	$145,57 \pm 36,642$	$137,544 \pm 25,913$	$137,818 \pm 33,072$	0,161
Cambio		-2,82%	-8,18%	-7,99%	
RSB	$145,362 \pm 22,792$	$130,476 \pm 25,797^*$	$128,435 \pm 25,639^*$	$132,09 \pm 25,427^*$	0,013
Cambio		-10,24%	-11,64%	-9,13%	

Tabla 18. Evolución temporal FS200.

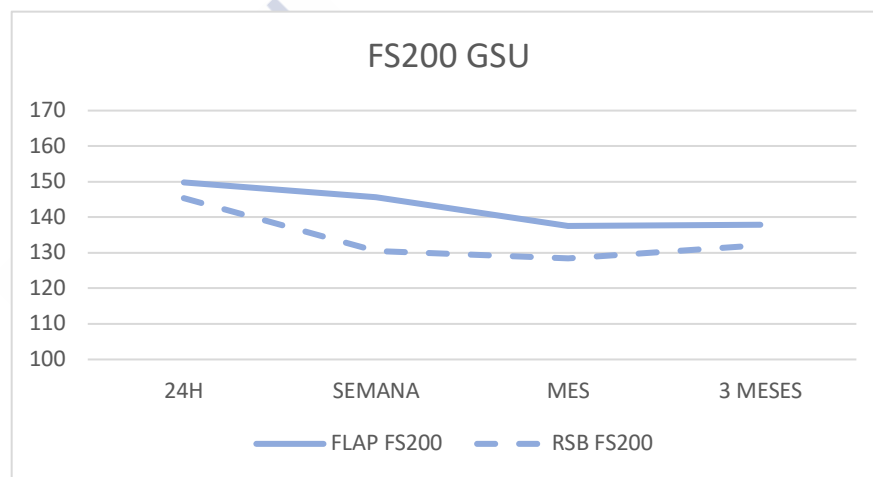


Figura 73. Evolución densidad óptica FS200.

6) Aberraciones de alto orden inducidas.

El estudio de las aberraciones corneales ha sido realizado tomando en cuenta el perfil aberrométrico al final del seguimiento, es decir, al menos 3 meses después de la intervención, cuando se considera alcanzada la estabilidad refractiva. Se ha empleado el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, ya que la muestra de FS200 se ha visto alterada al no disponer de datos postoperatorios de varios pacientes, perdidos por avería del sistema informático, dejando únicamente 17 para el análisis. Los tests de regresión lineal múltiple no encontraron correlación entre las HOAs y parámetros de homogeneidad del flap a 3 los meses.

Preop RMS	iFS-150 (n=36)	LenSx (n=38)	FS200 (n=17)	Valor P
3º orden	0,241 ± 0,116	0,299 ± 0,123*	0,226 ± 0,165	0,00975*
4º orden	0,644 ± 0,147	0,658 ± 0,216	0,519 ± 0,141*	0,01976*
5º orden	0,091 ± 0,034	0,109 ± 0,082*	0,067 ± 0,031	0,00835*
Total	0,699 ± 0,163	0,743 ± 0,224	0,586 ± 0,170*	0,00377*
Coma-like	0,190 ± 0,092	0,244 ± 0,130	0,178 ± 0,084	0,14973
Esférica-like	0,573 ± 0,108	0,579 ± 0,180	0,495 ± 0,127	0,1073

Tabla 19. HOAs preoperatorias.

Postop RMS	iFS-150 (n=36)	LenSx (n=38)	FS200 (n=17)	Valor P
3º orden	0,364 ± 0,232	0,431 ± 0,206	0,347 ± 0,157	0,17524
4º orden	0,772 ± 0,199	0,810 ± 0,170	0,467 ± 0,091*	<0,0001*
5º orden	0,119 ± 0,038	0,149 ± 0,061*	0,107 ± 0,064	0,00791*
Total	0,882 ± 0,242	0,946 ± 0,209	0,607 ± 0,134*	<0,0001*
Coma-like	0,322 ± 0,229	0,392 ± 0,182*	0,308 ± 0,161	0,02368*
Esférica-like	0,644 ± 0,220*	0,747 ± 0,169	0,450 ± 0,081*	<0,0001*

Tabla 20. HOAs postoperatorias.

Cambio RMS	iFS-150 (n=36)	LenSx (n=38)	FS200 (n=17)	Valor P
3º orden	0,122 ± 0,224	0,131 ± 0,264	0,121 ± 0,225	0,7983
4º orden	0,128 ± 0,212	0,152 ± 0,223	-0,052 ± 0,112*	<0,0001*
5º orden	0,029 ± 0,044	0,040 ± 0,083	0,040 ± 0,077	0,5296
Total	0,183 ± 0,243	0,203 ± 0,276	0,021 ± 0,177*	0,00142*
Coma-like	0,132 ± 0,243	0,147 ± 0,229	0,129 ± 0,190	0,4134
Esférica-like	0,071 ± 0,224	0,168 ± 0,189*	-0,045 ± 0,092*	0,0009*

Tabla 21. Cambio HOAs.

RMS 3º ORDEN

El RMS de 3º orden resultó significativamente diferente entre el LenSx y los otros dos LFS de forma preoperatoria ($p = 0,00975$), no así en el postoperatorio ($p = 0,17524$). La variación de RMS de 3º orden tampoco ha presentado diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,7983$).

RMS 4º ORDEN

El RMS de 4º orden sí que ha sido estadísticamente diferente antes de la intervención ($p = 0,01976$) debido a las diferencias entre FS200 y las otras dos plataformas. De forma postoperatoria, de nuevo, la RMS de 4º orden en FS200 es significativamente menor que los otros dos LFS ($p < 0,0001$), así como la diferencia en RMS de 4º orden preoperatorio y postoperatorio ($p = 0,00002$).

RMS 5º ORDEN

El RMS de 5º orden ha presentado diferencias preoperatorias ($p = 0,00835$) y también en el postoperatorio ($p = 0,00791$) entre el LenSx y el FS200. En cambio, a nivel de aberraciones inducidas, de cambio entre pre- y postoperatorio, no se objetivaron diferencias ($p = 0,5296$).

RMS TOTAL

Preoperatoriamente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0038$), debidas a la diferencia entre el LenSx y el FS200. Postoperatoriamente, el FS200 muestra unos resultados de RMS totales significativamente menores que las otras dos plataformas ($p < 0,00001$). El cambio inducido por los distintos láseres presenta las mismas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,00142$) entre FS200 y los otros LFS, pues el cambio inducido es menor.

RMS COMA-LIKE

No se encontraron diferencias en el preoperatorio ($p > 0,05$), en cambio sí en el postoperatorio ($p > 0,02368$) debidas a la mayor aberración coma-like en el LenSx, pero de nuevo sin diferencias significativas en el cambio inducido por la intervención ($p > 0,05$).

RMS ESFÉRICA-LIKE

No se presentaron diferencias de forma preoperatoria ($p > 0,05$), pero sí en el postoperatorio ($p < 0,00001$) debidas a las diferencias entre el FS200 y los demás, no habiéndola entre el iFS-150 y el LenSx. La variación en RMS esférica-like también ha

presentado diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0009$), que surgen al comparar el LenSx con el FS200, pues el primero induce un cambio positivo y el segundo negativo.

Subanálisis:

Dada la limitación de haber perdido datos aberrométricos por problemas informáticos y por hacerse en 2 centros diferentes, añadimos el análisis por separado de los 2 instrumentos más diferentes en su funcionamiento: iFS-150 y LenSx (al igual que se hizo para el análisis de la densidad óptica y la homogeneidad de flap). Además, otra tesis del mismo grupo de investigación³⁵⁹, sugiere que según el LFS empleado, las interfaces, los sistemas de aplanación y la regularidad de flap obtenida pueden influir en el perfil aberrométrico inducido. Para limitar la confusión debida a las leves diferencias en la refracción, (esfera $p = 0,04$; cilindro $p = 0,06$) excluimos para el análisis a los pacientes del grupo iFS-150 con astigmatismos superiores a $-2,50$ D y esferas fuera del rango $-1,5$ a $-6,0$ D, para comparar ablaciones lo más semejantes posibles. (esfera $p > 0,05$; cilindro $p > 0,05$). Para el presente subanálisis se ha empleado la U-Mann Whitney.

DIF RMS	iFS-150kHz (n=26)	LenSx (n=38)	Valor P
Orden 3	0,084 ± 0,227	0,131 ± 0,264	0,234
Orden 4	0,128 ± 0,156	0,152 ± 0,223	0,143
Orden 5	0,027 ± 0,047	0,040 ± 0,083	0,251
Total	0,166 ± 0,168	0,203 ± 0,276	0,143
Coma-like	0,103 ± 0,233	0,147 ± 0,229	0,083
Esférica-like	0,095 ± 0,099	0,168 ± 0,189	0,001*

Tabla 22. Cambio HOAs para el mismo rango miópico en iFS-150kHz y LenSx



DISCUSIÓN



1) Evolución del grosor de flap

En esta experiencia se estudia la principal hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral: que distintos LFS crean flaps con ciertas diferencias. La mayoría de los trabajos, al respecto del desempeño de los distintos equipos disponibles, tienen en cuenta una sola medida temporal, sobre todo en lo referido al espesor del flap obtenido. Las técnicas empleadas para su medida son también múltiples, no siendo válidas las basadas en sustracción ya que están sujetas a mucho error, por depender de una sola medida, un instrumento de contacto (posición oblicua, exceso de presión...), y unas condiciones de hidratación corneal muy variables. Hay trabajos sobre el epitelio corneal después de cirugía LASIK que han encontrado cambios, presentando el epitelio un patrón de recrecimiento central tras la ablación miópica que tiende a compensar las irregularidades del estroma subyacente²⁵. Por tanto, una sola medida temporal puede ser insuficiente si tenemos en cuenta el carácter dinámico del flap. Partiendo del estándar marcado por Intralase (en el caso que nos ocupa el último modelo iFS-150 kHz) por ser el LFS más implantado, más estudiado, y mejor conocido, veremos qué ocurre en las otras dos plataformas empleadas en el estudio.

Al final del seguimiento, los LFS que usan conos de aplanación planos se mostraron más precisos que el que tiene la interfaz curva. El iFS-150 es el que menos se ha desviado de su espesor objetivo de 110 μm ($6,556 \pm 5,547 \mu\text{m}$), FS200 fue de media $12,195 \pm 8,088 \mu\text{m}$ más grueso de lo esperado (120 μm) y el LenSx hizo flaps $17,225 \pm 9,019 \mu\text{m}$ de media más gruesos de lo esperado. Estas diferencias encontradas al final del seguimiento fueron más acusadas al principio, resaltando las diferencias entre los LFS para el tallado de los flaps corneales.

En estudios semejantes con OCT, Yu y Manche²³¹ encontraron al mes de la intervención resultados comparables a los obtenidos en el presente estudio con iFS-150. Tomaban 5 medidas en un corte de OCT (Visante, Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemania): en vértex, a 1,5mm y 3mm del mismo. En su caso, el objetivo era un flap de 105 μm , obteniendo un espesor en el vértex de $103,6 \pm 5,7 \mu\text{m}$, ligeramente más fino. En el nuestro, para un flap de 110 μm se obtuvo un espesor de $111,8 \pm 5,8 \mu\text{m}$, ligeramente más grueso, pero con la misma DE.

Además, al compararse con Intralase FS60 (el anterior modelo de la misma casa) encontraron que los resultados eran muy parecidos en espesor y uniformidad, aunque los flaps de iFS-150kHz eran ligeramente más finos. Describen una morfología planar con 5 puntos de medida en cada corte. En el presente trabajo, al caracterizar el flap en 17 puntos, la medida del espesor medio del flap es más preciso y representativo de su homogeneidad.

Liu y cols.³⁴⁹ en un estudio con el FS60, el más implantado y estudiado de los LFS y comparable al iFS-150^{231,360}, encontraron a la semana, para el mismo espesor objetivo de 110 μm , $109,15 \pm 11,59 \mu\text{m}$ de espesor central medio (tomando el punto central y $\pm 0.5\text{mm}$) y $109,78 \pm 11,42 \mu\text{m}$ de espesor total medio (tomando 36 puntos). Para el mismo periodo, en esta tesis se ha encontrado un espesor central medio de $106,84 \pm 5,92 \mu\text{m}$ y un espesor total medio de $107,59 \pm 5,15 \mu\text{m}$ con el iFS-150. Por tanto, un flap algo más fino, más preciso y plano, en tanto que la desviación estándar es aproximadamente la mitad, si bien no se ha empleado la misma OCT (RTVue Optovue, Fremont, California, EEUU) y el número de ojos estudiados era mayor ($n=200$).

Zhai y cols.²⁶¹ de nuevo con el FS60 encuentran, al mes de la intervención, un grosor central de $111 \pm 3 \mu\text{m}$ (rango 104-120) para un flap objetivo de 110 μm . Usan para la medida la OCT Visante, de modo que parte de las diferencias encontradas en desviación estándar pueden ser debidas a ello, pero sus resultados son casi idénticos al espesor central medio obtenido en este estudio para el mismo periodo de seguimiento ($111,18 \pm 5,1 \mu\text{m}$, rango 100,7 – 121). Queda, por tanto, demostrado que el rendimiento del iFS-150 y del FS60 es casi equivalente, pero con una mayor velocidad de corte en el más moderno de los dos.

Como se ha explicado, el flap es una estructura que sufre cambios, por ello los estudios con varios cortes temporales definen mejor el comportamiento del flap y el funcionamiento de las diferentes plataformas.

Wong y cols.³⁶¹ compararon los resultados obtenidos con el iFS-150 en FS-LASIK con flaps de 100 y 120 μm a la semana, 1, 3, 6 y 12 meses tras la cirugía. No tomaron medidas seriadas

del grosor del flap, pero si del ECC con Orbscan II (Bausch & Lomb, Rochester, Nueva York, EEUU). Encontraron en ambos casos un aumento del espesor central en los 3 primeros meses, que luego se mantuvo constante durante el resto del seguimiento, siendo el principal cambio en magnitud entre la semana y el mes (8 μm para el flap de 100 μm y 16 μm para el de 120 μm), no siendo ya significativo entre 1 y 3 meses. Este aumento del espesor es coherente con el descrito por Rocha y Krueger²⁴ para el epitelio corneal, que sufre su mayor cambio entre la semana y el mes de la intervención.

Rocha y Krueger²⁴ compararon la evolución en el tiempo de los flaps creados con Intralase FS60 y Wavelight FS200. Con el FS60 obtuvieron espesores de flap de $107,75 \pm 4,03 \mu\text{m}$ a la semana, $113,28 \pm 3,95 \mu\text{m}$ al mes, $114,88 \pm 4,37 \mu\text{m}$ a los 3 meses y $114,71 \pm 4,28 \mu\text{m}$ a los 9 meses postcirugía. Miden con RTVue (Optovue, Fremont, California, EEUU) en 9 puntos de 8 meridianos, por lo que dispusieron de más datos del flap que el presente estudio, pero los resultados son comparables, con $107,59 \pm 5,15 \mu\text{m}$ a la semana, $110,46 \pm 4,71 \mu\text{m}$ al mes y $116,1 \pm 4,70 \mu\text{m}$ a los 3 meses, siendo el grosor objetivo 110 μm en todos los casos. Así, el patrón de engrosamiento encontrado en el presente estudio es del mismo orden de magnitud que el descrito tanto por Rocha²⁴ como por Wong³⁶¹.

Solo un estudio³⁶² ha publicado datos sobre la precisión y la morfología del flap obtenido con el LenSx, siendo el objetivo un flap grueso, de 140 μm . La OCT empleada ha sido la RTVue (Optovue, Fremont, California, EEUU), estudiando un corte vertical y otro horizontal midiendo en total un punto central y 8 paracentrales (a 1 y 2 mm del centro). La media de los valores medidos en el postoperatorio fue de $141,95 \pm 7,59 \mu\text{m}$, no especifican el tiempo, si bien a los 3 meses el espesor medio del flap fue de $140,28 \pm 8,0 \mu\text{m}$. Esto contrasta con los resultados del presente estudio, pues a los 3 meses de la intervención el espesor medio del flap fue de $126,5 \pm 8,44 \mu\text{m}$ para un objetivo de 110 μm . Nosotros medimos el flap en 17 puntos, casi el doble, y obtenemos una DE similar. En cambio, la precisión del corte es peor, siendo el número de sujetos y sus características comparables, podría ser esto debido a diferencias entre los instrumentos empleados para la medida, al diferente grosor objetivo y al hecho de tomar en cuenta 8 mm de corte en lugar de solo 4 mm centrales. Además, siendo el primer trabajo

publicado con LenSx para el tallado de flaps, cabe la posibilidad de que las condiciones del estudio no representen la práctica diaria del mismo modo que la presente serie (calibración, soporte técnico, etc.).

Liu y cols.³⁴⁹ estudiaron también los resultados del FS200 a la semana de la cirugía, para un espesor objetivo de 110 μm , obteniendo $105,39 \pm 4,50 \mu\text{m}$ de espesor central medio (tomando el punto central y $\pm 0.5\text{mm}$) y $105,71 \pm 4,72 \mu\text{m}$ de espesor total medio (tomando 36 puntos). En este trabajo, para un espesor objetivo de 120 μm se obtuvo un espesor central medio de $127,43 \pm 11,97 \mu\text{m}$ y un espesor total medio de $129,69 \pm 9,34 \mu\text{m}$, siendo la OCT empleada diferente y el número de sujetos menor. Por tanto, la unidad de FS200 estudiada parece menos precisa y el flap obtenido menos homogéneo a la vista de la mayor desviación estándar.

Kymionis³⁶³ encontró un mes tras la cirugía, para un espesor objetivo de 105 μm , un espesor medio de $102,98 \pm 6,33 \mu\text{m}$, con un rango de 91 a 114 μm . De nuevo, se había medido el flap con OCT Visante, obteniendo un flap de espesor menor al esperado, aunque con una desviación estándar algo mayor de la encontrada por Liu y cols. Cummings y cols.³⁶⁴, con otra OCT (Topcon OCT-2000, Topcon Europe Medical BV, Holanda) y midiendo los flaps entre 1 semana y 6 meses tras la intervención encontraron un espesor medio de $121,94 \pm 10,52 \mu\text{m}$, siendo el objetivo 120 μm . Estos resultados son más coherentes con los obtenidos en el presente estudio, en tanto que la desviación estándar toma valores semejantes, aunque aparentemente es más preciso en el corte. Cabe destacar que la OCT empleada y el tiempo de seguimiento es diferente, ya que agrupa un periodo muy largo y es sabido actualmente que el flap muestra cambios en ese periodo.

Rocha y cols.²⁴, en un seguimiento como el realizado con el FS60 y con el mismo objetivo de 110 μm , obtuvieron con el FS200 espesores de flap de $106,78 \pm 3,94 \mu\text{m}$ a la semana, $108,38 \pm 3,67 \mu\text{m}$ al mes, $109,78 \pm 5,63 \mu\text{m}$ a los 3 meses y $109,84 \pm 4,76 \mu\text{m}$ a los 9 meses tras la intervención. Contrasta con nuestros resultados de $129,68 \pm 9,34 \mu\text{m}$, $132,53 \pm 10,44 \mu\text{m}$ y $131,79 \pm 7,21 \mu\text{m}$ a la semana, mes y 3 meses, respectivamente. Aunque las medias no

son comparables, ya que en el presente estudio se pretendía un flap de 120 μm , se mantiene en ambos casos un leve aumento de grosor, que en ambos estudios es inferior al observado en el modelo Intralase empleado en la comparación.

En el más reciente metaanálisis²⁸¹ realizado sobre el uso de LFS en FS-LASIK, tan solo se incluyeron 2 estudios que midiesen el grosor del flap con FS200 (mientras que la familia Intralase, estaba representada por 6 estudios con FS60, 2 con FS30 y 3 con FS15). Se publicaron diferencias de 0,03 μm con una DE de $\pm 14,3 \mu\text{m}$ que, si bien sugieren un corte más preciso que el obtenido en nuestra serie, es mucho menos homogéneo, ya que dobla la DE que hemos obtenido. Esto sugiere que la evidencia disponible acerca del tallado de flaps con FS200 es limitada, o bien que hay un posible sesgo de publicación y de ahí las discrepancias con nuestros datos.

Vemos al comparar los tres LFS empleados en el estudio que finalizó el seguimiento los flaps obtenidos son diferentes y no son equivalentes en la precisión con la que tallan la córnea. Estas diferencias son más acusadas al principio, donde el flap del iFS-150 es todavía más fino y la dispersión de datos es menor que en los otros casos, como se puede observar en los diagramas de cajas.

En cuanto a la homogeneidad²⁷¹, la diferencia entre puntos simétricos, no se encontraron diferencias a 1mm y 2mm del centro de la córnea, lo cual es esperable, dado que es la zona de mayor curvatura y donde comienza el contacto entre cono y córnea. A 3 mm del centro, hay diferencias entre el iFS-150 y el FS200 el primer día, entre el iFS-150 y el LenSx a la semana, no las hay al mes y a los 3 meses reaparecen entre el iFS-150 y el FS200. Así, el iFS-150 presenta una morfología más homogénea y planar. Al alejar otro milímetro del centro, el iFS-150 continúa siendo más homogéneo, y el LenSx significativamente menos, con el FS200 en medio sin ser significativamente diferente.

A la vista de las diferencias encontradas al comparar Intralase con Victus²⁷¹, dos LFS a priori tan diferentes en su comportamiento como el iFS-150kHz y el LenSx (cono plano y alta presión

vs cono curvo y baja presión), se hizo el subanálisis comparando ambas plataformas y los resultados obtenidos fueron semejantes. El flap tallado con el LFS dual ha sido más heterogéneo en todas las medidas temporales a todas las distancias del centro, excepto a 2 mm del centro pasados 3 meses ($p > 0,05$) y también a 3 mm del centro en el mismo periodo, donde solo hay una tendencia a la significación ($p = 0,065$). Así, se evidencia que el tallado con interfaz curva es más complejo técnicamente, no logrando la homogeneidad del corte idealmente paralelo a superficie.

Es evidente que el flap obtenido con el FS200 ha de ser forzosamente más grueso, pues se buscaba obtener un flap 10 μm mayor que los otros dos. Son varias las posibles causas que explican estas diferencias en la reproductibilidad de los flaps y sus cambios temporales. Una de ellas es la diferente presión de aplanación y el vacío creado por el anillo de succión en cada caso. En el iFS-150, el ojo se fija mediante un anillo de succión que induce un aumento de presión comparable al del MK (incremento de en torno a 80 mmHg durante la succión y 110 mmHg durante la aplanación en el modelo porcino)^{353,359} tras lo cual, la superficie plana del cono contacta con la córnea y la aplana de manera uniforme, por ello el flap obtenido presenta una menor diferencia en puntos simétricos y una menor desviación estándar y rango.

El LenSx, por ser un LFS dual, emplea una interfaz curva y de baja presión, con una LC que ayuda al acoplamiento a baja presión³⁶⁵. Como ha descrito nuestro grupo, obtener flaps planos y homogéneos con una interfaz curva puede ser más complejo²⁷¹, dado que el LFS ha de enfocar sus impactos en una cúpula, en lugar de un plano. Además, la presión ejercida es menor (incremento de PIO de 20 mmHg durante la aplanación)³⁵⁹ y es posible que no sea homogénea, por ser el cono de radio único y las córneas a las que ha de adaptarse no.

En el caso del FS200, la interfaz es plana como en el iFS-150, pero la presión a la que trabaja es menor (en torno a 60 mmHg según el fabricante), pretendiendo evitar pérdidas de visión transitorias que puedan incomodar al paciente³⁵⁶. Esta baja compresión puede hacer que el acoplamiento no sea perfectamente centrado (también en el LenSx), y que el ojo pueda hacer algún movimiento de forma inadvertida desplazándose levemente. De nuevo, el mayor rango

y DE obtenido con el FS200 apoyan la necesidad de presiones elevadas para el correcto tallado del flap. Igualmente, las diferencias en puntos simétricos, si bien solo significativamente más asimétrico a 3 mm del centro en las 24 h y a los 3 meses, sigue siendo más asimétrico que el iFS-150 en todas las comparaciones. Estas diferencias en la homogeneidad del flap pueden ser relevantes en cuanto a los resultados visuales obtenidos, según lo visto en otros estudios^{217,271}.

2) Evolución del espesor de flap intragrupo.

Rocha y Krueger²⁴ encontraron un aumento del espesor del flap en el seguimiento realizado con el FS200 e Intralase FS60, más acusado con este último. Este aumento del grosor del flap viene en parte motivado por el recrecimiento que sufre el epitelio tras la ablación del estroma subyacente y proporcional a la misma, pero otros factores pueden estar influyendo en los cambios que sufre el flap en sus estructuras durante el postoperatorio.

Si observamos los cambios en el flap del iFS-150kHz con respecto al primer día de seguimiento, hay un aumento progresivo y significativo del espesor al mes y 3 meses, que llega a ser del 8,13%. Este cambio en LenSx y FS200 no es significativo, siendo menor del 2% y en torno al 3%, respectivamente. Los cambios en los rangos de espesor tampoco alcanzan la significación estadística. Así, se pone de manifiesto que hay diferencias en el postoperatorio precoz según el LFS empleado.

Además de las razones antes expuestas con base en las diferentes presiones y conos de aplanación empleados, los cambios pueden ser motivados por el modo en que manejan la presión creada en la interfase los distintos instrumentos. En trabajos publicados al respecto de la incidencia de OBL, se ha descrito que un mayor diámetro de flap, más próximo al borde del cono de aplanación, reduce la incidencia de OBL, probablemente por la mejor liberación del gas hacia el borde corneal³⁶⁷. Del mismo modo, un túnel para la liberación del gas más ancho en el FS200 reduce la incidencia de OBL³⁶⁸. Es decir, la presión a la que se encuentra el gas en la interfase, y su manejo, afecta al tallado del flap y al comportamiento de las burbujas.

Los resultados de espesor de flap obtenidos, sugieren que los sistemas de baja presión (LenSx y FS200) obtienen flaps más gruesos inicialmente, mientras que el iFS-150kHz obtiene un flap más fino y presenta el patrón de recrecimiento esperable. Bien pudiera ser que la baja presión de aplanación permitiese desplazamientos del tejido corneal anteroposteriormente al crearse el plano de fotodisrupción, de ahí la asimetría al cambiar levemente la profundidad a la que actúa el LFS.

En el iFS-150kHz, al trabajar a una presión mayor, tras el tallado del “side-cut” se observa una liberación de gas en el borde, a pesar de contar con un “pocket” para manejar esta presión. Esto sugiere que, el hecho de estar la córnea sometida a mayor presión facilita la salida del gas y las partículas generadas por la fotodisrupción. Se plantea la posibilidad de que el FS200 y el LenSx mantengan las burbujas de plasma a una presión subóptima en la interfaz recién tallada y no facilite su liberación, de manera que las partículas generadas puedan impregnar los tejidos circundantes y/o favorecer la presencia de células y mediadores inflamatorios. En este escenario, el posible aumento de la presión oncótica en el estroma del flap podría edematizarlo y engrosarlo en las primeras fases del postoperatorio, enmascarando el patrón de recrecimiento normal. En este caso, el recrecimiento tiene lugar mientras se resuelve el edema, de forma que paquí métricamente no se objetivan cambios significativos.

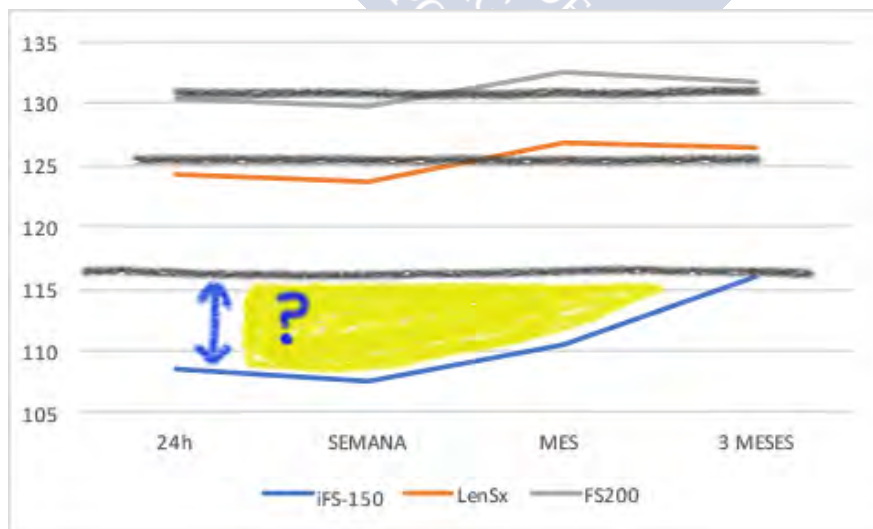


Figura 74. Enmascaramiento del recrecimiento de flap observable en iFS-150 debido al posible edema transitorio en LenSx y FS200.

Al respecto del eventual edema, el endotelio corneal es el encargado de mantener la transparencia de la córnea y su estado óptimo de hidratación. Es conocido que el edema inducido por el porte de lentes de contacto rígidas en corneas sanas^{358,369} se resuelve en horas. Este edema y su recuperación se mide mediante la paquimetría corneal previa, la posterior al porte de lentilla, y sucesivas medidas después de su retirada hasta alcanzar su valor normal (test de stress corneal). Se ha visto en pacientes diabéticos que, además de tener una paquimetría basal mayor que los sujetos sanos³⁷⁰, el aumento de grosor por edema inducido es menor, pero en cambio la resolución es más lenta. Esto es indicativo de que derivados del metabolismo de la glucosa y la ruta de los polioles impregna el estroma corneal y actúa como agente osmótico reteniendo el edema. De forma análoga, esos agentes derivados de la fotodisrupción podrían embeber los tejidos circundantes, generando edema que persiste más allá de las primeras horas y que transitoriamente edematiza los flaps de los LFS de baja presión. Así, se pone de manifiesto que son dos las “fuerzas” opuestas que actúan sobre el flap en el postoperatorio: por un lado, la cicatrización y el recrecimiento esperable en todos los casos, y visible en los flaps del iFS-150kHz; por otro, el edema corneal que inicialmente es más acusado con el LenSx y el FS200, de forma que su resolución se ve compensada parcialmente por el recrecimiento del flap (fig.74).

Según experiencias realizadas midiendo en cavidad vítrea los cambios de presión que tienen lugar cuando se talla un flap con distintos LFS, se ha descrito que los LFS con interfaz curva generan aumentos de presión menores que los provocados por interfaces planas³⁷¹, siendo Visumax el LFS que en estos estudios parece causar menores aumentos de presión³⁷².

Ju y cols.³⁷³ tallaron flaps de 110 y 120 μm con Visumax, midiéndolos a la semana y al mes con OCT Visante. Obtuvieron para un flap objetivo de 110 μm un espesor medio de $112,8 \pm 3,95 \mu\text{m}$ (rango 108,9 a 116,4) a la semana y $112,3 \pm 3,84 \mu\text{m}$ (rango 109,6 a 115,1) al mes, mientras que para el grupo cuyo flap objetivo era 120 μm obtuvieron un espesor de $122,5 \pm 3,98 \mu\text{m}$ (rango 117,3 a 128,5) a la semana y $122,2 \pm 3,93 \mu\text{m}$ (rango 115,8 a 129) al mes. Lim y cols.³⁷⁴ para un predicho de 120 μm obtuvieron un espesor de $123,97 \pm 3,16 \mu\text{m}$ (rango 114 a 135) a la semana y $122,93 \pm 3,55 \mu\text{m}$ (rango 107 a 131) al mes, mientras que para un espesor

predicho de 80 μm medían $84,94 \pm 3,8 \mu\text{m}$ (rango 76 a 94) a la semana y $83,46 \pm 3,50 \mu\text{m}$ (rango 73 a 95) al mes. Entre la semana y el mes de la intervención, donde el iFS-150kHz muestra un engrosamiento significativo del flap, se aprecia que tanto el Visumax como los otros instrumentos de baja presión empleados en el presente estudio no cambian significativamente el espesor del flap. Yao y cols²⁴⁷ encontraron hallazgos similares para un espesor predicho de 100 μm , con un espesor central medio de flap de $114,24 \pm 6,93 \mu\text{m}$ a la semana, $115,82 \pm 11,21 \mu\text{m}$ al mes, y $100,16 \pm 7,87 \mu\text{m}$ a los 6 meses de la intervención. Esto apoya la existencia de un edema transitorio, atípico, que inicialmente engrosa el flap en estos instrumentos de baja presión de aplanación, pero que se resuelve en torno al mes de la intervención.

Como se ha indicado en la introducción, se eligió la OCT como método de medida de flap por permitir medir en varios puntos, en varias ocasiones separadas en el tiempo, y así caracterizar de forma más completa la homogeneidad del flap. Se decidió no tener en cuenta las diferencias en las medidas tomadas por sustracción intraoperatoriamente en otros estudios, ya que no son fiables por la gran variabilidad de la paquimetría ultrasónica²¹⁵ y la influencia de factores intraoperatorios como la hidratación corneal en el momento de la medida²¹³.

A la vista de los resultados, podemos concluir que para definir las propiedades de un flap y el corte realizado por un LFS no basta con el espesor central del flap (descartando además la medida de sustracción). Es necesario emplear instrumentos de imagen (OCT, BMU...) que permitan medir el flap en varios puntos y hacer patentes las asimetrías si las hubiera. Dados los cambios temporales observados y los fenómenos precoces que pueden afectar al espesor del flap, el momento más adecuado para la medida y valoración de la precisión del instrumento sería pasados 3 meses desde la intervención, cuando ya los cambios se han estabilizado y el flap presenta sus características definitivas. Según lo observado en este estudio, la referencia sería la marcada por el iFS-150 kHz. Sería razonable para el fabricante de una nueva plataforma aspirar a obtener unos "benchmarks" de desviación del espesor objetivo de 6,5 μm , con una desviación estándar del grosor medio del flap de $\pm 5,5\text{-}6 \mu\text{m}$.

En cuanto a la homogeneidad, sabiendo que las zonas ópticas más habituales de tratamiento son de aproximadamente 6-6,5 mm, la asimetría a 2 y 3 mm del centro del flap es otro parámetro de interés para describir la morfología, cómo de plano y homogéneo es el flap en cuestión. De nuevo, el iFS-150kHz es el espejo donde mirarse, aspirando a obtener (o mejorar) asimetrías de 6,2-6,5 μm a 2mm del centro, y de 6,5 μm a 3 mm del centro.

3) Evolución de la densidad óptica estromal

El estudio de la DO se ha postulado como un marcador de salud corneal³³⁸. Los sistemas de imagen de segmento anterior basados en cámaras de Scheimpflug miden el “scattering” (back-scatter) producido por la luz que emite el instrumento a su paso por las capas que atraviesa. Facilitado por la incorporación del software de análisis de densidad óptica corneal en el tomógrafo más popular basado en esta tecnología (Pentacam), se han descrito cambios en la DO en pacientes con queratocono³⁴², queratitis bacteriana³³⁸, después de cross-linking corneal³³⁹.

Más recientemente se ha estudiado en pacientes sanos la posible correlación de la DO con la edad, la paquimetría, la queratometría y la refracción³⁷⁵, así como los cambios de DO después de las distintas técnicas de cirugía refractiva corneal (FS-LASIK, SMILE, PRK)³⁷⁶. Se ha visto que tan solo la edad tiene relación con la DO corneal³⁷⁵. En cuanto a la cirugía sustractiva corneal, a los 3 meses de la intervención, no se han encontrado diferencias entre las técnicas evaluadas³⁷⁶, si bien los autores del trabajo reconocen la necesidad de una monitorización postoperatoria más exhaustiva para describir esos cambios postoperatorios.

En el presente estudio, se observa que pasados 3 meses los estromas contenidos en el flap y los estromas residuales del iFS-150kHz y del LenSx son, en efecto, comparables. En cambio, hay diferencias en el posoperatorio inmediato. El iFS-150kHz presenta un estroma de flap significativamente menos denso que el LenSx a las 24 h y a la semana de la intervención, con cierta tendencia a la significación pasado un mes ($p = 0,1$). Esto es coherente con el posible

edema que está teniendo lugar en los LFS de baja presión al principio del seguimiento, ya que este edema transitorio explica la mayor DO del estroma del flap en el postoperatorio precoz y su resolución pasados 3 meses. De hecho, el aumento relativo de densidad óptica que sufre el flap al final del seguimiento en el iFS-150kHz es de +9,86%, mientras que el descenso relativo que tiene lugar en el LenSx es de -8,01%. Es decir, para llegar al mismo punto, los caminos fueron semejantes en magnitud, pero con signo contrario. Igualmente, iFS-150kHz presenta un estroma menos denso que LenSx al día y a la semana, mientras que pasado el mes presentan valores comparables.

El FS200 es objeto de estudio aparte por haberse estudiado con otro instrumento, que además se ha comprobado que no permite obtener valores directamente comparables con los obtenidos para iFS-150 y LenSx. Al igual que el LenSx, la DO del flap es mayor al inicio que al final del seguimiento, y aunque no cabe la comparación directa, proporcionalmente disminuye también su densidad en casi un -8% a los 3 meses. Luego es posible que el mismo fenómeno esté presente en ambos casos, y dado que las interfaces de aplanación son diferentes, sea debido a la baja presión de aplanación que comparten ambos LFS en contraste con la alta presión generada por el iFS-150. Como se ha expuesto anteriormente, esta baja presión puede favorecer que el flap y los tejidos circundantes se embeban de partículas derivadas de la fotodisrupción y sean causantes de un edema atípico, algo más duradero que el debido meramente a la hidratación, en el estroma expuesto a las mismas.

4) Evolución de la AVSC

Es bien conocido que la recuperación visual con la técnica LASIK es más rápida que con las ablaciones en superficie, aunque a largo plazo la efectividad es comparable³⁷⁷. Recientemente, con el advenimiento de la técnica SMILE para la corrección de defectos refractivos, la velocidad en la recuperación y/o rehabilitación visual está siendo de nuevo un campo de interés. Según series, a los 6 meses tras SMILE alcanzaron visiones de 20/20 o mejores desde el 62% de la serie publicada por Shah³⁷⁸ hasta el 95% de la publicada por Kamiya³⁷⁹, pasando por el 84% publicado por Sekundo¹⁸⁰. Se ha visto que el tiempo de recuperación visual es proporcional a la energía empleada en el tallado del lentículo^{188,380} y la

rugosidad de las superficies intracorneales creadas parece tener también influencia en la transparencia de la zona tratada³⁸¹ y pudiera interferir en la recuperación visual.

En cambio, en un trabajo que buscaba investigar la velocidad de la recuperación de la AV tras el FS-LASIK³⁸² encontraron que a las 4 h de la intervención el 100% de los pacientes alcanzaba AV de 20/20, si bien era un estudio limitado, de tan solo 20 ojos de 10 pacientes. En otro estudio que comparaba las AV 24 h después del LASIK convencional (flap 130-160 μm) y SBK (flap 90-110 μm), el 75,7% de los pacientes operados con SBK lograba AV iguales o mejores que unidad, y solo el 3,1% acudía a revisión con AV menores de 0,6, mientras que en LASIK suponían el 64,2% y el 10,3%, respectivamente³⁸³. En cambio, la cirugía PRK supone una recuperación visual más lenta, ya que mientras LASIK recupera la calidad visual óptima una semana tras la intervención, los pacientes intervenidos con PRK tardan entre uno y tres meses en alcanzar esos resultados³⁸⁴.

En nuestro estudio, el FS200 es claramente el LFS que muestra una recuperación visual más lenta, con AV medias de 0,93 al día siguiente y a la semana, 1 al mes y 1,12 a los 3 meses. El iFS-150 y el LenSx, en cambio, se encuentran en AV media por encima de la unidad desde el primer día. En cuanto a porcentaje de pacientes con AV mejor o igual a la unidad, ha de señalarse que hay pacientes con AV preoperatorias inferiores a la unidad, de modo que carecen del potencial para alcanzar esas AV. Aun así, en el grupo del FS200 solo el 66,7% de pacientes obtienen una AV mejor o igual que la unidad 24h tras la intervención, el 62,2% a la semana, 83,7% al mes y el 88,9% a los 3 meses. En cambio, para los mismos periodos, con el iFS-150 fueron el 72,5%, 85%, 87,5% y 85%, y con LenSx 77,8%, 91,7%, 86,8% y 89,5%.

Estos resultados son coherentes con los obtenidos por Zhao y cols.³⁸³ ya que al ser el flap más grueso, la recuperación es más lenta en el postoperatorio inmediato del FS200. Además, en una reciente comparativa³⁸⁵ de recuperación de AV entre 4 LFS (Intralase FS60, Femto LDV, FS200 y Visumax), todos ellos con un espesor objetivo de 110 micras y sin diferencias preoperatorias entre grupos, a las 24h de la intervención, lograban AV 20/20 o mejor el 90,9%, el 100%, el 86,4% y el 95,5%, respectivamente; mientras que a la semana ya se alcanzaban AV

de 20/20 o mejores con los 4 LFS del estudio. En este trabajo, el FS200 presentaba también una recuperación visual más lenta de lo deseado.

Es interesante comprobar que la recuperación visual más lenta en el FS200 corresponde a los periodos de día y semana donde la densidad óptica del flap es mayor. Al mes reduce su densidad inicial en un 8%, al igual que ocurre en el LenSx, y las AV medias se hacen comparables. Dado que no podemos comparar de forma directa la densidad óptica de los tres LFS, tan solo podemos sugerir que un cierto aumento de la DO con respecto al ideal (iFS-150kHz) puede no tener relevancia clínica (LenSx), pero si sobrepasa cierto umbral puede mermar la AV hasta la resolución de la causa que transitoriamente hace más denso el flap (FS200). Por tanto, el flap ideal ha de tener una densidad óptica inicial más baja, que produzca menor scattering, aunque pueda aumentar postoperatoriamente.

5) Aberraciones de alto orden inducidas

Preoperatoriamente las aberraciones de tercer y quinto orden eran significativamente mayores en LenSx, mientras que las de cuarto orden y totales de alto orden eran menores en el grupo FS200. Postoperatoriamente, no hubo diferencias en las de tercer orden. Las aberraciones de cuarto orden, esférica y totales fueron menores en el FS200, mientras que las de orden cinco y coma fueron mayores en el grupo del LenSx.

Siendo los defectos refractivos comparables, no hubo cambios significativos en aberraciones de tercer, quinto orden y coma-like, siendo las aberraciones totales inducidas menores en el grupo del FS200. Curiosamente, con el FS200 las aberraciones de cuarto orden y la aberración esférica medias inducidas tomaron valores negativos, aunque próximos a 0.

Al analizar por separado el iFS-150kHz y el LenSx, siendo las plataformas más diferentes en cuanto a su funcionamiento y con ablaciones similares, encontramos que el LenSx induce una mayor aberración esférica. Estos resultados son coherentes con los obtenidos al enfrentar los cambios producidos por Intralase y Victus²⁷¹.

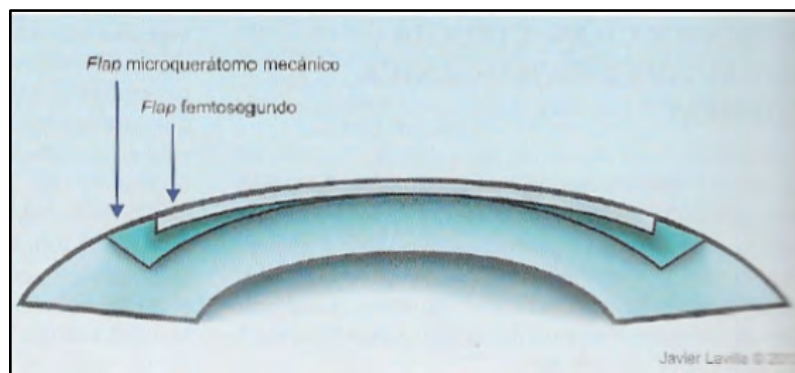


Figura 75. Diferente morfología entre flap creado con LFS y mecánico. (Tomado de Monografía SECOIR, 2013. Biomecánica y arquitectura corneal⁷⁵).

Alió y Piñero²¹⁷ habían encontrado unos resultados semejantes al comparar Intralase FS30 kHz, Moria M2 y Carriazo-Pendular, pues el flap más meniscado creado por el queratomo M2 era a la vez el que presentaba una mayor aberración esférica en comparación con los otros dos grupos, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Sugieren que la configuración meniscada e irregular del flap tiene influencia en la aberración esférica y en el factor Q, pues los ojos intervenidos con M2 resultan en córneas más prolatas. Zhang y cols¹⁷⁸ concluyeron tras un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados que las aberraciones total y esférica inducidas tras FS-LASIK eran significativamente menores que las generadas con MK. Una de las críticas realizadas a este metaanálisis por Malhotra y cols³²⁶ es que en el mismo se incluyen diferentes MK, algunos hacen flaps más meniscados y otros los consiguen más planares y semejantes a los LFS, por ello no consideran válida la comparativa. En cambio, la lectura que ha de hacerse de estos resultados es que la irregularidad del flap influye negativamente en los resultados aberrométricos.

Reinstein y cols.³²⁶ apoyan estas teorías, pues encuentran que el MK (Hansatome, Bausch & Lomb, Rochester, EEUU) induce más aberración esférica, coma y trefoil que LFS (Visumax, Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemania). De hecho, Tran y cols³²⁴, estudiando los cambios en HOAs antes y después del tallado del flap de 120 μm , previo a la ablación con excimer, encontraron que el mero hecho de tallar un flap cambia el perfil aberrométrico de la córnea, con un aumento significativo de HOAs en el grupo tallado con MK (Hansatome) pero sin cambios en

el grupo Intralase. Además de la importancia a la hora de planificar tratamientos guiados por frente de onda (que cambia nada más tallar el flap), sus resultados hablan a favor de peor calidad visual a mayor irregularidad de flap.

En el presente estudio, el iFS-150 obtiene el flap más regular, logrando así inducir menos cambios en el perfil aberrométrico. El LenSx hace un flap intermedio en grosor, ya que es más grueso que iFS-150kHz y menos que FS200, pero es más heterogéneo que las otras dos plataformas. Por otra parte, el FS200, siendo más heterogéneo que iFS-150, incluso con rangos de espesor semejantes al LenSx, obtiene un perfil aberrométrico semejante, induciendo menos aberración esférica, total y de cuarto orden. Esto se explica parcialmente porque disponemos de menos datos en FS200, lo que podría favorecer la comparativa, y posiblemente porque el mayor espesor medio de flap compensa las irregularidades que pueda tener, ya que proporcionalmente las asimetrías son menores en un flap más grueso, así es que el cambio en aberración esférica observado sea prácticamente inexistente.

A la luz de los resultados visuales obtenidos en el presente trabajo, se hace bueno el aforismo clásico de precisarse un flap grueso para evitar el astigmatismo irregular (entre 160-180 μm)³⁸⁶. Es decir, siendo los flaps de LenSx y FS200 más asimétricos y/o heterogéneos, el flap de LenSx obtiene un peor perfil aberrométrico que el más grueso del FS200. En cambio, el iFS-150 obtiene una mejor calidad visual con un flap más fino, probablemente gracias a su regularidad. Entonces, sin llegar a los grosores extremos de los primeros queratomos, podemos decir que al emplear un instrumento (microqueratomo o LFS) que talle flaps heterogéneos (con asimetrías superiores a 8 μm a 2 y 3 mm del centro, en el terreno del LenSx) ha de compensarse esa heterogeneidad aumentando el espesor del tallado (así es que el FS200, siendo también heterogéneo, compensa con espesor su peor potencial aberrométrico), mientras que un flap de 110 μm , siempre que sea homogéneo (asimetrías inferiores a 7 μm , como iFS-150kHz), aporta el compromiso óptimo entre minimizar riesgo de ectasia, riesgo de DLK por flap fino, regresión, y calidad visual.

Entonces, el flap plano de 110 μm es el benchmark al que aspirar, pues es un grosor razonable para facilitar la manipulación, y obteniendo un flap plano de este grosor se optimiza el balance calidad visual / riesgos. Se pudo ver que el iFS-150kHz induce un cambio de HOAs semejante al FS200, aun siendo el segundo un flap más grueso, y mejor que el del LenSx por ser más homogéneo. Por ello es fundamental no solo obtener flaps del grosor deseado en el centro, sino hacerlo de forma homogénea en toda su extensión.

6) Índices de eficacia, seguridad y resultados refractivos

Aunque la escala logMAR es la más aceptada para cualquier estudio de investigación que comprenda datos de AV, la escala decimal es la preferida en este estudio para referirnos a cambios en AV por dos motivos. Primero, al estar realizado en una base clínica, donde los optotipos y la notación dentro del flujo de trabajo habitual se recogen en notación decimal, es la escala “nativa” de nuestros datos. Segundo, al estar trabajando con pacientes sanos, que presentan buenas AV preoperatorias y su objetivo es mantenerlas, la escala decimal es más sensible frente a pequeños cambios en AV próximas a la unidad (1,000 en escala logMAR= 0,0, y 0,800 en logMAR=0,1, de forma que la línea 0,900 de la escala decimal se pierde, y con ello la sensibilidad para detectar pérdidas o ganancias a estos niveles).

Dicho esto, no se han registrado en el estudio complicaciones asociadas al procedimiento con LFS que obligasen a diferir la cirugía. Como se ha comentado, tan solo dos pacientes se excluyeron del análisis para evitar factores de confusión (lente de contacto terapéutica). No se encontraron diferencias en la eficacia alcanzada por los 3 equipos, tampoco en la seguridad, aunque esta última se ha visto penalizada en el FS200 (siendo inferior a 1) previsiblemente por los 2 ojos que perdieron 2 líneas de MAVC, a pesar de que es el único LFS donde hay ganancia de 2 o más líneas, aunque sólo en 1 ojo de los incluidos en el grupo.

Considerando que la estabilidad refractiva se alcanza a los 3 meses tras LASIK y que este es un periodo razonable de seguimiento en la mayoría de los estudios publicados, cuando el remodelado epitelial parece que ha terminado y se podría valorar el retratamiento²⁴, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a AV entre los tres LFS. En

cuanto al defecto refractivo residual, sí que se encuentra una mayor esfera, cilindro y, por tanto, EE en el grupo del iFS-150kHz. Como la significación estadística no se traduce en relevancia clínica, pues las AVSC no acusan diferencias entre grupos, consideramos que es un resultado debido a un cierto sesgo a la hora de practicar la refracción a estos pacientes, en su mayoría jóvenes y tolerantes a la hipercorrección miópica. Por el mismo motivo, puede ser que el iFS-150 kHz tenga unos peores resultados en cuanto a pacientes con EE en $\pm 0,5$ D, con solo el 90% frente los 97,22% y 100% de sus rivales.

Los 3 equipos estudiados lograron unos estándares de eficacia y seguridad comparables a los descritos en la literatura^{279,281}. Es bien conocido el desempeño de Intralase y sus sucesivas evoluciones³⁶⁰, en este caso el iFS-150 kHz, que además ya ha demostrado una más rápida recuperación de AV en el postoperatorio temprano³⁸⁷ y una mejor tolerancia por parte de los pacientes al ser más rápido. En comparación con lo descrito, en el más reciente metaanálisis²⁸¹ publicado al respecto de los resultados obtenidos en FS-LASIK, el 91,4% (IC 95% 87,7 - 94,4; n=268) de ojos intervenidos con el iFS-150 kHz y el 90,5% (IC 95% 87,5 - 93,1; n=420) de ojos intervenidos con el FS200 alcanzaban un EE $\pm 0,5$ D de la refracción objetivo. Nuestros resultados con el iFS-150 kHz igualan los presentados en la literatura, e incluso mejoran lo publicado con el FS200, si bien nuestra muestra es menor. En cuanto al LenSx, los datos aquí presentados son los primeros en publicarse para flaps finos (110 μ m), pero igualmente están en concordancia con lo esperado para los estándares de la cirugía LASIK.

En cuanto a la seguridad, también se ha analizado en los trabajos publicados las complicaciones aparecidas intraoperatoriamente y postoperatoriamente en relación con LFS²⁸¹. En el FS200 se ha encontrado una tasa de complicaciones postoperatorias de 0%, y de 0,42% intraoperatorias (2/473), en consonancia con los resultados de nuestro trabajo, con solo un paciente con un defecto epitelial que fue excluido del análisis estadístico. El iFS-150kHz ha presentado una tasa postoperatoria también del 0% e intraoperatoria de 0,94% (1/106), en la línea de nuestra serie. En la única serie publicada de FS-LASIK con el LenSx³⁶¹ no se reportaron complicaciones, tampoco en la nuestra. El porcentaje de ojos con pérdida de 2 o más líneas de AV publicado para el iFS-150kHz y el FS200 es de 0%. En nuestra serie, 2 ojos de

FS200 pierden 2 o más líneas de MAVC, de modo que supone un 4,44% (2/45), mientras que iFS-150 kHz y LenSx se mantienen dentro del estándar.







CONCLUSIONES



- 1- Cada LFS realiza un tallado de flap diferente en virtud de sus características técnicas individuales.
- 2- El momento óptimo para evaluar el tallado del flap es a los 3 meses de la intervención, cuando los cambios postoperatorios han finalizado.
- 3- Es necesario para caracterizar el flap:
 - a. Medir su espesor en múltiples puntos con instrumentos de no contacto para determinar la precisión del corte.
 - i. Según nuestros resultados, un objetivo razonable sería aspirar a una desviación del espesor medio del flap de $6,5 \mu\text{m}$ y una desviación estándar del grosor medio del flap $\pm 5,5-6 \mu\text{m}$.
 - b. Comparar puntos simétricos para determinar la homogeneidad del flap.
 - i. Según nuestros resultados, el objetivo sería una asimetría de $6,2-6,5 \mu\text{m}$ a 2 mm del centro y $6,5 \mu\text{m}$ a 3 mm del centro.
 - c. Conocer la densidad óptica del flap: idealmente ha de ser menor en el postoperatorio precoz (traduce menor inflamación y edema).
- 4- Presiones de aplanación elevadas parecen facilitar el tallado de un flap plano y homogéneo.
- 5- Los LFS que trabajan a baja presión de aplanación obtienen engrosamientos transitorios del flap en el postoperatorio precoz y un aumento transitorio de la densidad óptica que, sobrepasado cierto umbral, podría afectar a la AV.
- 6- A igualdad de espesor, mayor heterogeneidad de flap implica mayor inducción de aberración esférica.
- 7- La medida de la presión real de trabajo del LFS parece ser un parámetro importante que debiera ser evaluado en todas las plataformas de laser de femtosegundo.





BIBLIOGRAFÍA



1. Yu L, Li ZK, Gao JR, Liu JR, Xu CT. Epidemiology, genetics and treatments for myopia. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(6):658-69.
2. Leo SW; Scientific Bureau of World Society of Paediatric Ophthalmology and Strabismus (WSPOS). Current approaches to myopia control. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 May;28(3):267-275.
3. Morgan IG, French AN, Ashby RS, Guo X, Ding X, He M, et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Jan;62:134-149.
4. Leo SW, Young TL. An evidence-based update on myopia and interventions to retard its progression. *J AAPOS*. 2011 Apr;15(2):181-9.
5. Pineles SL, Kraker RT, VanderVeen DK, Hutchinson AK, Galvin JA, Wilson LB, et al. Atropine for the Prevention of Myopia Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017 Dec;124(12):1857-1866.
6. Sun Y, Xu F, Zhang T, Liu M, Wang D, Chen Y, et al. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 9;10(4):e0124535.
7. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutiérrez-Ortega R. Factors preventing myopia progression with orthokeratology correction. *Optom Vis Sci*. 2013 Nov;90(11):1225-36.
8. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutiérrez-Ortega R, Sugimoto K. Long-term Efficacy of Orthokeratology Contact Lens Wear in Controlling the Progression of Childhood Myopia. *Curr Eye Res*. 2017 May;42(5):713-720.
9. Sato T. The causes and prevention of acquired myopia. 1957. *Tokyo: Kanehara Shuppan Co.Ltd*.
10. Young FA, Leary GA. Visual-optical characteristics of caged and semifree-ranging monkeys. *Am J Phys Anthropol*. 1973 Mar; 38(2):377-82.
11. Grosvenor T, Goss DA. The role of bifocal and contact lenses in myopia control. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988; 185:162-6.
12. Artiaga E, Carbonell S. Miopía. En Tañá Rivero P, Ruiz Mesa R, eds. *Optica para el cirujano faco-refractivo*. Monografías Secoir. Barcelona, España. Elsevier. 2015: 58-65.
13. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Mar;37(3):588-98.
14. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000 Mar-Apr;44(5):367-408.
15. Gros-Otero J, Arruabarrena-Sánchez C, Teus M. Central corneal thickness in a healthy Spanish population. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011 Mar;86(3):73-6.
16. Schallhorn S. Refractive Surgery: past, present and future. En: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:1873-1892.
17. Tao A, Wang J, Chen Q, Shen M, Lu F, Duboby SR, et al. Topographic thickness of Bowman's layer determined by ultra-high resolution spectral domain-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jun 1;52(6):3901-7.
18. Thoft RA. The role of the limbus in ocular surface maintenance and repair. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1989; 192:91-4.
19. Romano AC, Espana EM, Yoo SH, Budak MT, Wolosin JM, Tseng SC. Different cell sizes in human limbal and central corneal basal epithelia measured by confocal microscopy and flow cytometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Dec;44(12):5125-9.

20. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983 Oct;24(10):1442-3.
21. Cameron J. Corneal reaction to injury. En Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea.* 2^a ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005: 115-133.
22. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 Oct;243(10):1056-61.
23. Millin JA, Golub BM, Foster CS. Human basement membrane components of keratoconus and normal corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986 Apr;27(4):604-7.
24. Rocha KM, Krueger RR. Spectral-domain optical coherence tomography epithelial and flap thickness mapping in femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 2014 Aug;158(2):293-301.
25. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Change in epithelial thickness profile 24 hours and longitudinally for 1 year after myopic LASIK: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2012 Mar;28(3):195-201.
26. Li Y, Meisler DM, Tang M, Lu AT, Thakrar V, Reiser BJ, et al. Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. *Ophthalmology.* 2008 Dec;115(12):2159-66.
27. Temstet C, Sandali O, Bouheraoua N, Hamiche T, Galan A, El Sanharawi M, et al. Corneal epithelial thickness mapping using Fourier-domain optical coherence tomography for detection of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Apr;41(4):812-20.
28. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991 Jul;32(8):2244-58.
29. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS. Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987 Feb;28(2):212-20.
30. Jalbert I, Stapleton F, Papas E, Sweeney DF, Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol.* 2003 Feb;87(2):225-36.
31. Yao P, Zhao J, Li M, Shen Y, Dong Z, Zhou X. Microdistortions in Bowman's layer following femtosecond laser small incision lenticule extraction observed by Fourier-Domain OCT. *J Refract Surg.* 2013 Oct;29(10):668-74.
32. Dupps WJ Jr, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res.* 2006 Oct;83(4):709-20.
33. Bron AJ. The architecture of the corneal stroma. *Br J Ophthalmol.* 2001 Apr;85(4):379-81.
34. Müller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol.* 2001 Apr;85(4):437-43.
35. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res.* 2004 Mar;78(3):503-12.
36. Barraquer RI. La córnea normal. En: Barraquer RI, de Toledo MC, Torres E, eds. *Distrofias y degeneraciones corneales.* 1^a ed. Barcelona: Espaxs; 2004:29-43.
37. Castoro JA, Bettelheim AA, Bettelheim FA. Water gradients across bovine cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988 Jun;29(6):963-8.

38. Prydal JI, Franc F, Dilly PN, Kerr Muir MG, Corbett MC, Marshall J. Keratocyte density and size in conscious humans by digital image analysis of confocal images. *Eye (Lond)*. 1998;12 (Pt 3a):337-42.
39. Hahnel C, Somodi S, Weiss DG, Guthoff RF. The keratocyte network of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea*. 2000 Mar;19(2):185-93.
40. Berlau J, Becker HH, Stave J, Oriwol C, Guthoff RF. Depth and age-dependent distribution of keratocytes in healthy human corneas: a study using scanning-slit confocal microscopy in vivo. *J Cataract Refract Surg*. 2002 Apr;28(4):611-6.
41. Dawson DG, Edelhauser HF, Grossniklaus HE. Long-term histopathologic findings in human corneal wounds after refractive surgical procedures. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jan;139(1):168-78.
42. Møller-Pedersen T, Cavanagh HD, Petroll WM, Jester JV. Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy: a 1-year confocal microscopic study. *Ophthalmology*. 2000 Jul;107(7):1235-45.
43. Møller-Pedersen T. Keratocyte reflectivity and corneal haze. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):553-60.
44. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001 May;20(4):374-84.
45. Teus MA, de Benito-Llopis L, Alió JL. Mitomycin C in corneal refractive surgery. *Surv Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;54(4):487-502.
46. de Benito Llopis L, Drake P, Cañadas P, Hernández-Verdejo JL, Teus MA. Keratocyte density after laser-assisted subepithelial keratectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 2010 Nov;150(5):642-649.
47. de Benito-Llopis L, Cañadas P, Drake P, Hernández-Verdejo JL, Teus MA. Keratocyte density 3 months, 15 months, and 3 years after corneal surface ablation with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jan;153(1):17-23.
48. Chiou AG, Kaufman SC, Kaufman HE, Beuerman RW. Clinical corneal confocal microscopy. *Surv Ophthalmol*. 2006 Sep-Oct;51(5):482-500.
49. Arffa R. Anatomía de la córnea. En: Arffa RC, eds. *Enfermedades de la córnea*. 4ªed. Harcourt Brace; 1999:1-30.
50. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1778-85.
51. Joyce NC. Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res*. 2003 May;22(3):359-89.
52. Senoo T, Joyce NC. Cell cycle kinetics in corneal endothelium from old and young donors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Mar;41(3):660-7.
53. Joyce NC. Cell cycle status in human corneal endothelium. *Exp Eye Res*. 2005 Dec;81(6):629-38.
54. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Mar;38(3):779-82.
55. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol*. 2007 Sep;91(9):1165-9.

56. Galgauskas S, Norvydaitė D, Krasauskaitė D, Stech S, Ašoklis RS. Age-related changes in corneal thickness and endothelial characteristics. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:1445-50.
57. Gambato C, Longhin E, Catania AG, Lazzarini D, Parrozzani R, Midenia E. Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Feb;253(2):267-75.
58. Zheng T, Le Q, Hong J, Xu J. Comparison of human corneal cell density by age and corneal location: an in vivo confocal microscopy study. *BMC Ophthalmol*. 2016 Jul 16; 16:109.
59. Snellingen T, Rao GN, Shrestha JK, Huq F, Cheng H. Quantitative and morphological characteristics of the human corneal endothelium in relation to age, gender, and ethnicity in cataract populations of South Asia. *Cornea*. 2001 Jan;20(1):55-8.
60. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003 May;76(5):521-42.
61. Guthoff RF, Wiens H, Hahnel C, Wree A. Epithelial innervation of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea*. 2005 Jul;24(5):608-13.
62. Jalavisto E, Orma E, Tawast M. Ageing and relation between stimulus intensity and duration in corneal sensibility. *Acta Physiol Scand*. 1951 Aug 25;23(2-3):224-33.
63. Boberg-Ans J. On the corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1956;34(3):149-62.
64. Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Feb;40(2):513-9.
65. Chen J, Feng Y, Simpson TL. Human corneal adaptation to mechanical, cooling and chemical stimuli. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Feb;51(2):876-81.
66. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):404-437.
67. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):156-62.
68. Xu W, Tao Y, Wang L, Huang Y. Evaluation of Biomechanical Changes in Myopia Patients with Unsatisfactory Corneas After Femto Second-Laser In Situ Keratomileusis (FS-LASIK) Concurrent with Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking Using Corvis-ST: Two-Year Follow-Up Results. *Med Sci Monit*. 2017 Jul 27;23:3649-3656.
69. Shen Y, Chen Z, Knorz MC, Li M, Zhao J, Zhou X. Comparison of corneal deformation parameters after SMILE, LASEK, and femtosecond laser assisted LASIK. *J Refract Surg*. 2014 May;30(5):310-8.
70. Shetty R, Francis M, Shroff R, Pahuja N, Khamar P, Girish M, et al. Corneal Biomechanical Changes and Tissue Remodeling After SMILE and LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Nov 1;58(13):5703-5712.
71. Ambrósio R Jr, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomão MQ, Bühren J, Roberts CJ, et al. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg*. 2017 Jul 1;33(7):434-443.

72. Ambrósio R Jr, Caiado AL, Guerra FP, Louzada R, Sinha RA, Luz A, et al. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg*. 2011 Oct;27(10):753-8.
73. Roberts C. The cornea is not a piece of plastic. *J Refract Surg*. 2000 Jul-Aug;16(4):407-13.
74. Dupps WJ Jr, Roberts C. Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy. *J Refract Surg*. 2001 Nov-Dec;17(6):658-69.
75. Vergaduer P, Güell JL, Elies D, Gris O, David C, Manero F. Técnicas de cirugía refractiva corneal y biomecánica corneal: LASIK, LASEK, PRK y SMILE. En Del Buey MA, Peris C, eds. *Biomecánica y arquitectura corneal*. Barcelona, España. Elsevier. Monografías SECOIR. 2015: 248-256.
76. Franco S, Lira M. Biomechanical properties of the cornea measured by the Ocular Response Analyzer and their association with intraocular pressure and the central corneal curvature. *Clin Exp Optom*. 2009 Nov;92(6):469-75.
77. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jan;143(1):39-47.
78. Agca A, Ozgurhan EB, Demirok A, Bozkurt E, Celik U, Ozkaya A, et al. Comparison of corneal hysteresis and corneal resistance factor after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: a prospective fellow eye study. *Cont Lens Anterior Eye*. 2014 Apr;37(2):77-80.
79. Wang Y, Cui C, Li Z, Tao X, Zhang C, Zhang X, et al. Corneal ectasia 6.5 months after small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg*. 2015 May;41(5):1100-6.
80. Gatinel D, Chaabouni S, Adam PA, Munck J, Puech M, Hoang-Xuan T. Corneal hysteresis, resistance factor, topography, and pachymetry after corneal lamellar flap. *J Refract Surg*. 2007 Jan;23(1):76-84.
81. Sato T, Akiyama K, Shibata H. A new surgical approach to myopia. *Am J Ophthalmol*. 1953 Jun;36(6 1):823-9.
82. Waring GO 3rd, Lynn MJ, McDonnell PJ. Results of the prospective evaluation of radial keratotomies (PERK) study 10 years after surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994 Oct;112(10):1298-308.
83. Deitz MR, Sanders DR, Raanan MG, DeLuca M. Long-term (5- to 12-year) follow-up of metal-blade radial keratotomy procedures. *Arch Ophthalmol*. 1994 May;112(5):614-20.
84. Kemp JR, Martinez CE, Klyce SD, Coopender SJ, McDonald MB, Lucci L, et al. Diurnal fluctuations in corneal topography 10 years after radial keratotomy in the Prospective Evaluation of Radial Keratotomy Study. *J Cataract Refract Surg*. 1999 Jul;25(7):904-10.
85. McDonnell PJ, Nizam A, Lynn MJ, Waring GO 3rd. Morning-to-evening change in refraction, corneal curvature, and visual acuity 11 years after radial keratotomy in the prospective evaluation of radial keratotomy study. The PERK Study Group. *Ophthalmology*. 1996 Feb;103(2):233-9.
86. Panda A, Sharma N, Kumar A. Ruptured globe 10 years after radial keratotomy. *J Refract Surg*. 1999 Jan-Feb;15(1):64-5.
87. Parmley V, Ng J, Gee B, Rotkis W, Mader T. Penetrating keratoplasty after radial keratotomy. A report of six patients. *Ophthalmology*. 1995 Jun;102(6):947-50.

88. Kawano H, Uesugi Y, Nakayasu K, Kanai A. Long term follow-up for bullous keratopathy after sato-type anterior-posterior corneal retractive surgery. *Am J Ophthalmol*. 2003 Dec; 136(6), 1154-5.
89. Barraquer J. Queratoplastia refractiva. *Estudios Inform*. 1949; 10: 2-21.
90. Barraquer J. Method for cutting lamellar grafts in frozen corneas: new orientations for refractive surgery. *Arch Soc Am Ophthalmol*. 1958; 1:237.
91. Barraquer J. Keratomileusis for the correction of myopia. *Ann Inst Barraquer*. 1964; 5:209-229.
92. Swinger CA, Krumeich J, Cassiday D. Planar lamellar refractive keratoplasty. *J Refract Surg*. 1986; 2: 17-24.
93. Laroche L, Gauthier L, Thenot JC, Lagoutte F, Nordmann JP, Denis P, et al. Nonfreeze myopic keratomileusis for myopia in 158 eyes. *J Refract Corneal Surg*. 1994 Jul-Aug;10(4):400-12.
94. Colin J, Mimouni F, Robinet A, Conrad H, Mader P. The surgical treatment of high myopia: comparison of epikeratoplasty, keratomileusis and minus power anterior chamber lenses. *Refract Corneal Surg*. 1990 Jul-Aug;6(4):245-51.
95. Ruiz L, Rowsey J. In situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988; 29(Suppl), 392.
96. Lyle WA, Jin GJ. Initial results of automated lamellar keratoplasty for correction of myopia: one-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 1996 Jan-Feb;22(1):31-43.
97. Slade SG, Updegraff SA. Complications of automated lamellar keratectomy. *Arch Ophthalmol*. 1995 Sep;113(9):1092-3.
98. Friedlander MH, Rich LF, Werblin TP, Kaufman HE, Granet N. Keratophakia using preserved lenticules. *Ophthalmology*. 1980 Jul;87(7):687-92.
99. Werblin TP, Kaufman HE, Friedlander MH, Granet N. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. III. Preliminary results of a prospective clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 1981 Nov;99(11):1957-60.
100. McDonald MB, Kaufman HE, Durrie DS, Keates RH, Sanders DR. Epikeratophakia for keratoconus. The nationwide study. *Arch Ophthalmol*. 1986 Sep;104(9):1294-300.
101. McDonald MB, Klyce SD, Suarez H, Kandarakis A, Friedlander MH, Kaufman HE. Epikeratophakia for myopia correction. *Ophthalmology*. 1985 Oct;92(10):1417-22.
102. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol*. 1983 Dec;96(6):710-5.
103. Puliafito CA, Stern D, Krueger RR, Mandel ER. High-speed photography of excimer laser ablation of the cornea. *Arch Ophthalmol*. 1987 Sep;105(9):1255-9.
104. Krueger RR, Trokel SL, Schubert HD. Interaction of ultraviolet laser light with the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985 Nov;26(11):1455-64.
105. Boyd B. Entendiendo los láseres refractivos. En Agarwal A, Boyd B, eds. *LASIK: presente y futuro*. Panama. Highlights of Ophthalmology. 2001.
106. Oshika T, Klyce SD, Smolek MK, McDonald MB. Corneal hydration and central islands after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 1998 Dec;24(12):1575-80.
107. Krueger RR, Saedy NF, McDonnell PJ. Clinical analysis of steep central islands after excimer laser photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol*. 1996 Apr;114(4):377-81.

108. Pettit GH. The Alcon/Summit/Autonomous perspective on fixed vs. variable spot ablation. *J Refract Surg.* 2001 Sep-Oct;17(5):S592-3.
109. Fiore T, Carones F, Brancato R. Broad beam vs. flying spot excimer laser: refractive and videokeratographic outcomes of two different ablation profiles after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2001 Sep-Oct;17(5):534-41.
110. Porter J, Yoon G, MacRae S, Pan G, Twietmeyer T, Cox IG, et al. Surgeon offsets and dynamic eye movements in laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Nov;31(11):2058-66. Erratum in: *J Cataract Refract Surg.* 2006 Mar;32(3):378.
111. Gobbi PG, Carones F, Brancato R, Carena M, Fortini A, Scagliotti F, et al. Automatic eye tracker for excimer laser photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 1995 May-Jun;11(3 Suppl): S337-42.
112. Pallikaris I, McDonald MB, Siganos D, Klonos G, Detorakis S, Frey R, et al. Tracker-assisted photorefractive keratectomy for myopia of -1 to -6 diopters. *J Refract Surg.* 1996 Feb;12(2):240-7.
113. McDonald MB, Deitz MR, Frantz JM, Kraff MC, Krueger RR, Salz JJ, et al. Photorefractive keratectomy for low-to-moderate myopia and astigmatism with a small-beam, tracker-directed excimer laser. *Ophthalmology.* 1999 Aug;106(8):1481-8; discussion 1488-9
114. Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1988 Jan;14(1):46-52.
115. McDonald MB, Frantz JM, Klyce SD, Beuerman RW, Varnell R, Munnerlyn CR, et al. Central photorefractive keratectomy for myopia. The blind eye study. *Arch Ophthalmol.* 1990 Jun;108(6):799-808.
116. Sher NA, Frantz JM, Talley A, Parker P, Lane SS, Ostrov C, et al. Topical diclofenac in the treatment of ocular pain after excimer photorefractive keratectomy. *Refract Corneal Surg.* 1993 Nov-Dec;9(6):425-36.
117. de Rojas V, Llovet F, Martínez M, Cobo-Soriano R, Ortega-Usobiaga J, Beltrán J, et al. Infectious keratitis in 18,651 laser surface ablation procedures. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Oct;37(10):1822-31.
118. Gartry DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Photorefractive keratectomy with an argon fluoride excimer laser: a clinical study. *Refract Corneal Surg.* 1991 Nov-Dec;7(6):420-35.
119. O'Brart DP, Gartry DS, Lohmann CP, Muir MG, Marshall J. Excimer laser photorefractive keratectomy for myopia: comparison of 4.00- and 5.00-millimeter ablation zones. *J Refract Corneal Surg.* 1994 Mar Apr;10(2):87-94.
120. O'Brart DP, Lohmann CP, Fitzke FW, Smith SE, Kerr-Muir MG, Marshall J. Night vision after excimer laser photorefractive keratectomy: haze and halos. *Eur J Ophthalmol.* 1994 Jan-Mar;4(1):43-51.
121. O'Brart DP, Corbett MC, Lohmann CP, Kerr Muir MG, Marshall J. The effects of ablation diameter on the outcome of excimer laser photorefractive keratectomy. A prospective, randomized, double-blind study. *Arch Ophthalmol.* 1995 Apr;113(4):438-43.
122. Corbett MC, Verma S, O'Brart DP, Oliver KM, Heacock G, Marshall J. Effect of ablation profile on wound healing and visual performance 1 year after excimer laser photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol.* 1996 Mar;80(3):224-34.

123. Rajan MS, O'Brart D, Jaycock P, Marshall J. Effects of ablation diameter on long-term refractive stability and corneal transparency after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology*. 2006 Oct;113(10):1798-806.
124. Gartry DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Excimer laser photorefractive keratectomy. 18-month follow-up. *Ophthalmology*. 1992 Aug;99(8):1209-19.
125. Stephenson CG, Gartry DS, O'Brart DP, Kerr-Muir MG, Marshall J. Photorefractive keratectomy. A 6-year follow-up study. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):273-81.
126. Kremer I, Kaplan A, Novikov I, Blumenthal M. Patterns of late corneal scarring after photorefractive keratectomy in high and severe myopia. *Ophthalmology*. 1999 Mar;106(3):467-73.
127. Teus MA, de Benito-Llopis L, García-González M. Comparison of visual results between laser-assisted subepithelial keratectomy and epipolis laser in situ keratomileusis to correct myopia and myopic astigmatism. *Am J Ophthalmol*. 2008 Sep;146(3):357-362.
128. Azar DT, Ang RT, Lee JB, Kato T, Chen CC, Jain S, et al. Laser subepithelial keratomileusis: electron microscopy and visual outcomes of flap photorefractive keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001 Aug;12(4):323-8. Review.
129. Espana EM, Grueterich M, Mateo A, Romano AC, Yee SB, Yee RW, et al. Cleavage of corneal basement membrane components by ethanol exposure in laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Jun;29(6):1192-7.
130. Taneri S, Zieske JD, Azar DT. Evolution, techniques, clinical outcomes, and pathophysiology of LASEK: review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2004 Nov-Dec;49(6):576-602.
131. Gil-Cazorla R, Teus MA, Hernández-Verdejo JL, De Benito-Llopis L, García-González M. Comparative study of two silicone hydrogel contact lenses used as bandage contact lenses after LASEK. *Optom Vis Sci*. 2008 Sep;85(9):884-8.
132. Wilson SE, Liu JJ, Mohan RR. Stromal-epithelial interactions in the cornea. *Prog Retin Eye Res*. 1999 May;18(3):293-309.
133. Tuominen IS, Tervo TM, Teppo AM, Valle TU, Grönhagen-Riska C, Vesaluoma MH. Human tear fluid PDGF-BB, TNF-alpha and TGF-beta1 vs corneal haze and regeneration of corneal epithelium and subbasal nerve plexus after PRK. *Exp Eye Res*. 2001 Jun;72(6):631-41.
134. Baldwin HC, Marshall J. Growth factors in corneal wound healing following refractive surgery: A review. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002 Jun;80(3):238-47. Review.
135. Wilson SE, Mohan RR, Hutcheon AE, Mohan RR, Ambrósio R, Zieske JD, et al. Effect of ectopic epithelial tissue within the stroma on keratocyte apoptosis, mitosis, and myofibroblast transformation. *Exp Eye Res*. 2003 Feb;76(2):193-201.
136. Wilson SE, He YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res*. 1996 Apr;62(4):325-7.
137. Mohan RR, Liang Q, Kim WJ, Helena MC, Baerveldt F, Wilson SE. Apoptosis in the cornea: further characterization of Fas/Fas ligand system. *Exp Eye Res*. 1997 Oct;65(4):575-89.

138. Rajan MS, Watters W, Patmore A, Marshall J. In vitro human corneal model to investigate stromal epithelial interactions following refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Sep;31(9):1789-801.
139. Zieske JD, Guimarães SR, Hutcheon AE. Kinetics of keratocyte proliferation in response to epithelial debridement. *Exp Eye Res*. 2001 Jan;72(1):33-9.
140. Daniels JT, Khaw PT. Temporal stimulation of corneal fibroblast wound healing activity by differentiating epithelium in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Nov;41(12):3754-62.
141. Netto MV, Mohan RR, Sinha S, Sharma A, Dupps W, Wilson SE. Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK. *Exp Eye Res*. 2006 May;82(5):788-97.
142. Jester JV, Ho-Chang J. Modulation of cultured corneal keratocyte phenotype by growth factors/cytokines control in vitro contractility and extracellular matrix contraction. *Exp Eye Res*. 2003 Nov;77(5):581-92.
143. Garrett Q, Khaw PT, Blalock TD, Schultz GS, Grotendorst GR, Daniels JT. Involvement of CTGF in TGF-beta1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Apr;45(4):1109-16.
144. Jester JV, Petroll WM, Cavanagh HD. Corneal stromal wound healing in refractive surgery: the role of myofibroblasts. *Prog Retin Eye Res*. 1999 May;18(3):311-56.
145. Netto MV, Mohan RR, Sinha S, Sharma A, Gupta PC, Wilson SE. Effect of prophylactic and therapeutic mitomycin C on corneal apoptosis, cellular proliferation, haze, and long-term keratocyte density in rabbits. *J Refract Surg*. 2006 Jun;22(6):562-74.
146. Majmudar PA, Schallhorn SC, Cason JB, Donaldson KE, Kymionis GD, Shtein RM, et al. Mitomycin-C in corneal surface excimer laser ablation techniques: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1085-95.
147. Wang SL, Han JF, He XY, Wang XR, Hong JY. Genetic variation of human cytochrome p450 reductase as a potential biomarker for mitomycin C-induced cytotoxicity. *Drug Metab Dispos*. 2007 Jan;35(1):176-9.
148. Song JS, Kim JH, Yang M, Sul D, Kim HM. Mitomycin-C concentration in cornea and aqueous humor and apoptosis in the stroma after topical mitomycin-C application: effects of mitomycin-C application time and concentration. *Cornea*. 2007 May;26(4):461-7.
149. Kim TI, Pak JH, Lee SY, Tchah H. Mitomycin C-induced reduction of keratocytes and fibroblasts after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Sep;45(9):2978-84.
150. Rajan MS, O'Brart DP, Patmore A, Marshall J. Cellular effects of mitomycin-C on human corneas after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Oct;32(10):1741-7.
151. de Benito-Llopis L, Teus MA, Sánchez-Pina JM. Comparison between LASEK with mitomycin C and LASIK for the correction of myopia of -7.00 to -13.75 D. *J Refract Surg*. 2008 May;24(5):516-23.

152. de Benito-Llopis L, Teus MA, Hernández-Verdejo JL. Comparison between three- and six-month postoperative refractive and visual results after laser epithelial keratomileusis with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jan;147(1):71-76.
153. Rouweyha RM, Chuang AZ, Mitra S, Phillips CB, Yee RW. Laser epithelial keratomileusis for myopia with the autonomous laser. *J Refract Surg*. 2002 May-Jun;18(3):217-24.
154. Chen SH, Feng YF, Stojanovic A, Wang QM. Meta-analysis of clinical outcomes comparing surface ablation for correction of myopia with and without 0.02% mitomycin C. *J Refract Surg*. 2011 Jul;27(7):530-41.
155. Perlman EM, Reinert SE. Factors influencing the need for enhancement after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 2004 Nov-Dec;20(6):783-9.
156. Rajan MS, Jaycock P, O'Brart D, Nystrom HH, Marshall J. A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. *Ophthalmology*. 2004 Oct;111(10):1813-24.
157. O'Connor J, O'Keeffe M, Condon PI. Twelve-year follow-up of photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Refract Surg*. 2006 Nov;22(9):871-7.
158. Alio JL, Soria FA, Abbouda A, Peña-García P. Fifteen years follow-up of photorefractive keratectomy up to 10 D of myopia: outcomes and analysis of the refractive regression. *Br J Ophthalmol*. 2016 May;100(5):626-32.
159. de Benito-Llopis L, Alió JL, Ortiz D, Teus MA, Artola A. Ten-year follow-up of excimer laser surface ablation for myopia in thin corneas. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):768-73, 773.
160. O'Brart DP, Shalchi Z, McDonald RJ, Patel P, Archer TJ, Marshall J. Twenty-year follow-up of a randomized prospective clinical trial of excimer laser photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol*. 2014 Oct;158(4):651-663.
161. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschok O, Georgiadis A. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med*. 1990;10(5):463-8.
162. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Siganos DS, Tsilimbaris MK. A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis. Human studies. *Arch Ophthalmol*. 1991 Dec;109(12):1699-702.
163. Kremer FB, Dufek M. Excimer laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 1995 May-Jun;11(3 Suppl):S244-7.
164. el Danasoury MA, el Maghraby A, Klyce SD, Mehrez K. Comparison of photorefractive keratectomy with excimer laser in situ keratomileusis in correcting low myopia (from -2.00 to -5.50 diopters). A randomized study. *Ophthalmology*. 1999 Feb;106(2):411-20.
165. Sugar A, Rapuano CJ, Culbertson WW, Huang D, Varley GA, Agapitos PJ, et al. Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002 Jan;109(1):175-87.
166. Llovet F, de Rojas V, Interlandi E, Martín C, Cobo-Soriano R, Ortega-Usobiaga J, et al. Infectious keratitis in 204 586 LASIK procedures. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):232-8.
167. Gimbel HV, Penno EE, van Westenbrugge JA, Ferensowicz M, Furlong MT. Incidence and management of intraoperative and early postoperative complications in 1000

- consecutive laser in situ keratomileusis cases. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1839-47; discussion 1847-8.
168. Lin RT, Maloney RK. Flap complications associated with lamellar refractive surgery. *Am J Ophthalmol*. 1999 Feb;127(2):129-36.
 169. Krueger RR, Marchi V, Gualano A, Juhasz T, Speaker M, Suárez C. Clinical analysis of the neodymium:YLF picosecond laser as a microkeratome for laser in situ keratomileusis. Partially Sighted Eye Study. *J Cataract Refract Surg*. 1998 Nov;24(11):1434-40.
 170. Sugar A. Ultrafast (femtosecond) laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002 Aug;13(4):246-9. Review.
 171. Alio JL, Javaloy J. Corneal inflammation following corneal photoablative refractive surgery with excimer laser. *Surv Ophthalmol*. 2013 Jan-Feb;58(1):11-25.
 172. Mitooka K, Ramirez M, Maguire LJ, Erie JC, Patel SV, McLaren JW, et al. Keratocyte density of central human cornea after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol*. 2002 Mar;133(3):307-14.
 173. Mohan RR, Hutcheon AE, Choi R, Hong J, Lee J, Mohan RR, et al. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res*. 2003 Jan;76(1):71-87.
 174. Auzerie O, Pisella PJ, Bokobza Y, Baudouin C. Corneal stromal changes after LASIK. *J Fr Ophthalmol*. 2002 Jan;25(1):9-14.
 175. Netto MV, Mohan RR, Medeiros FW, Dupps WJ Jr, Sinha S, Krueger RR, et al. Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comparison of stromal wound healing and inflammation. *J Refract Surg*. 2007 Sep;23(7):667-76.
 176. Kim JY, Kim MJ, Kim TI, Choi HJ, Pak JH, Tchah H. A femtosecond laser creates a stronger flap than a mechanical microkeratome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Feb;47(2):158-64.
 177. Sonigo B, Iordanidou V, Chong-Sit D, Auclin F, Ancel JM, Labbé A, et al. In vivo corneal confocal microscopy comparison of intralase femtosecond laser and mechanical microkeratome for laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jul;47(7):2803-11.
 178. Zhang ZH, Jin HY, Suo Y, Patel SV, Montes-Micó R, Manche EE, et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome laser in situ keratomileusis for myopia: Metaanalysis of randomized controlled trials. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Dec;37(12):2151-9.
 179. Chen S, Feng Y, Stojanovic A, Jankov MR 2nd, Wang Q. IntraLase femtosecond laser vs mechanical microkeratomes in LASIK for myopia: a systematic review and meta-analysis. *J Refract Surg*. 2012 Jan;28(1):15-24.
 180. Sekundo W, Kunert K, Russmann C, Gille A, Bissmann W, Stobrawa G, et al. First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: six-month results. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Sep;34(9):1513-20.
 181. Sekundo W, Kunert KS, Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6-month prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2011 Mar;95(3):335-9.

182. Vestergaard AH, Grauslund J, Ivarsen AR, Hjortdal JØ. Efficacy, safety, predictability, contrast sensitivity, and aberrations after femtosecond laser lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Mar;40(3):403-11.
183. Teus MA, de Benito-Llopis L. Laser-assisted subepithelial keratectomy with MMC to treat post-LASIK myopic regression. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Oct;33(10):1674-5; author reply 1675-6.
184. El-Naggar MT. Bilateral ectasia after femtosecond laser-assisted small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Apr;41(4):884-8.
185. Moshirfar M, Albarracin JC, Desautels JD, Birdsong OC, Linn SH, Hoopes PC Sr. Ectasia following small-incision lenticule extraction (SMILE): a review of the literature. *Clin Ophthalmol*. 2017 Sep 15;11:1683-1688.
186. Yan H, Gong LY, Huang W, Peng YL. Clinical outcomes of small incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted LASIK for myopia: A Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2017 Sep 18;10(9):1436-1445.
187. Kanellopoulos AJ. Topography-Guided LASIK Versus Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) for Myopia and Myopic Astigmatism: A Randomized, Prospective, Contralateral Eye Study. *J Refract Surg*. 2017 May 1;33(5):306-312.
188. Ji YW, Kim M, Kang DSY, Reinstein DZ, Archer TJ, Choi JY, et al. Lower Laser Energy Levels Lead to Better Visual Recovery After Small-Incision Lenticule Extraction: Prospective Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2017 Jul;179:159-170.
189. Luo J, Yao P, Li M, Xu G, Zhao J, Tian M, et al. Quantitative analysis of microdistortions in Bowman's layer using optical coherence tomography after SMILE among different myopic corrections. *J Refract Surg*. 2015 Feb;31(2):104-9.
190. Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, Kobashi H. Time course of optical quality and intraocular scattering after refractive lenticule extraction. *PLoS One*. 2013 Oct 16;8(10):e76738.
191. Agca A, Ozgurhan EB, Yildirim Y, Cankaya KI, Guleryuz NB, Alkin Z, et al. Corneal backscatter analysis by in vivo confocal microscopy: fellow eye comparison of small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:265012.
192. Møller-Pedersen T, Ledet T, Ehlers N. The keratocyte density of human donor corneas. *Curr Eye Res*. 1994 Feb;13(2):163-9.
193. Patel S, McLaren J, Hodge D, Bourne W. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Feb;42(2):333-9.
194. Randleman JB, Dawson DG, Grossniklaus HE, McCarey BE, Edelhauser HF. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *J Refract Surg*. 2008 Jan;24(1):S85-9.
195. Chang DH, Stulting RD. Change in intraocular pressure measurements after LASIK the effect of the refractive correction and the lamellar flap. *Ophthalmology*. 2005 Jun;112(6):1009-16.
196. Knox Cartwright NE, Tyrer JR, Jaycock PD, Marshall J. Effects of variation in depth and side cut angulations in LASIK and thin-flap LASIK using a femtosecond laser: a biomechanical study. *J Refract Surg*. 2012 Jun;28(6):419-25.

197. Cañadas P, de Benito-Llopis L, Hernández-Verdejo JL, Teus MA. Comparison of keratocyte density after femtosecond laser vs mechanical microkeratome from 3 months up to 5 years after LASIK. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Sep;251(9):2171-9.
198. McLaren JW, Bourne WM, Maguire LJ, Patel SV. Changes in Keratocyte Density and Visual Function Five Years After Laser In Situ Keratomileusis: Femtosecond Laser Versus Mechanical Microkeratome. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jul;160(1):163-70.
199. Dawson DG, Schmack I, Holley GP, Waring GO 3rd, Grossniklaus HE, Edelhauser HF. Interface fluid syndrome in human eye bank corneas after LASIK: causes and pathogenesis. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1848-59.
200. Kim TH, Lee D, Lee HI. The safety of 250 microm residual stromal bed in preventing keratectasia after laser in situ keratomileusis (LASIK). *J Korean Med Sci*. 2007 Feb; 22(1):142-5.
201. Reinstein DZ, Srivannaboon S, Archer TJ, Silverman RH, Sutton H, Coleman DJ. Probability model of the inaccuracy of residual stromal thickness prediction to reduce the risk of ectasia after LASIK part I: quantifying individual risk. *J Refract Surg*. 2006 Nov;22(9):851-60.
202. Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology*. 2008 Jan;115(1):37-50.
203. Randleman JB, Russell B, Ward MA, Thompson KP, Stulting RD. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology*. 2003 Feb;110(2):267-75.
204. Binder PS. Ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Dec;29(12):2419-29.
205. Santhiago MR, Smadja D, Gomes BF, Mello GR, Monteiro ML, Wilson SE, et al. Association between the percent tissue altered and post-laser in situ keratomileusis ectasia in eyes with normal preoperative topography. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jul;158(1):87-95.
206. Santhiago MR, Smadja D, Wilson SE, Krueger RR, Monteiro ML, Randleman JB. Role of percent tissue altered on ectasia after LASIK in eyes with suspicious topography. *J Refract Surg*. 2015 Apr;31(4):258-65.
207. Santhiago MR, Giacomini NT, Smadja D, Bechara SJ. Ectasia risk factors in refractive surgery. *Clin Ophthalmol*. 2016 Apr 20;10:713-20.
208. Santhiago MR, Smajda D, Wilson SE, Randleman JB. Relative contribution of flap thickness and ablation depth to the percentage of tissue altered in ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Nov;41(11):2493-500.
209. Zhou Y, Tian L, Wang N, Dougherty PJ. Anterior segment optical coherence tomography measurement of LASIK flaps: femtosecond laser vs microkeratome. *J Refract Surg*. 2011 Jun;27(6):408-16.
210. Ahn H, Kim JK, Kim CK, Han GH, Seo KY, Kim EK, et al. Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 3 femtosecond lasers and a microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Feb;37(2):349-57.
211. Zhang J, Zhou Y, Zhai C, Tian L. Comparison of 2 femtosecond lasers for laser in situ keratomileusis flap creation. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Jun;39(6):922-7.

212. Nagy ZZ, Resch M, Süveges I. Ultrasound evaluation of flap thickness, ablation depth, and corneal edema after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 2004 May-Jun;20(3):279-81.
213. Rosa AM, Netto Murta J, Quadrado MJ, Tavares C, Lobo C, Van Velze R, et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratomes for flap creation in laser in situ keratomileusis and effect of postoperative measurement interval on estimated femtosecond flap thickness. *J Cataract Refract Surg.* 2009 May;35(5):833-8.
214. Güell JL, Velasco F, Roberts C, Sisquella MT, Mahmoud A. Corneal flap thickness and topography changes induced by flap creation during laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Jan;31(1):115-9.
215. Realini T, Gurka MJ, Weinreb RN. Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurements in Healthy and Glaucomatous Eyes. *J Glaucoma.* 2017 Sep;26(9):787-791.
216. Reinstein DZ, Silverman RH, Sutton HF, Coleman DJ. Very high-frequency ultrasound corneal analysis identifies anatomic correlates of optical complications of lamellar refractive surgery: anatomic diagnosis in lamellar surgery. *Ophthalmology.* 1999 Mar;106(3):474-82.
217. Alió JL, Piñero DP. Very high-frequency digital ultrasound measurement of the LASIK flap thickness profile using the IntraLase femtosecond laser and M2 and Carriazo-Pendular microkeratomes. *J Refract Surg.* 2008 Jan;24(1):12-23.
218. Reinstein DZ, Sutton HF, Srivannaboon S, Silverman RH, Archer TJ, Coleman DJ. Evaluating microkeratome efficacy by 3D corneal lamellar flap thickness accuracy and reproducibility using Artemis VHF digital ultrasound arc-scanning. *J Refract Surg.* 2006 May;22(5):431-40.
219. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Johnson N. Accuracy and reproducibility of Artemis central flap thickness and visual outcomes of LASIK with the Carl Zeiss Meditec VisuMax femtosecond laser and MEL 80 excimer laser platforms. *J Refract Surg.* 2010 Feb;26(2):107-19.
220. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Ramirez M, Hodge DO, Maguire LJ, et al. Effect of myopic laser in situ keratomileusis on epithelial and stromal thickness: a confocal microscopy study. *Ophthalmology.* 2002 Aug;109(8):1447-52
221. Gokmen F, Jester JV, Petroll WM, McCulley JP, Cavanagh HD. In vivo confocal microscopy through-focusing to measure corneal flap thickness after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2002 Jun; 28(6):962-70.
222. Javaloy J, Vidal MT, Quinto A, De Rojas V, Alió JL. Quality assessment model of 3 different microkeratomes through confocal microscopy. *J Cataract Refract Surg.* 2004 Jun;30(6):1300-9.
223. Javaloy J, Vidal MT, Abdelrahman AM, Artola A, Alió JL. Confocal microscopy comparison of IntraLase femtosecond laser and Moria M2 microkeratome in LASIK. *J Refract Surg.* 2007 Feb;23(2):178-87.
224. Maldonado MJ, Ruiz-Oblitas L, Munuera JM, Aliseda D, García-Layana A, Moreno-Montañés J. Optical coherence tomography evaluation of the corneal cap and stromal bed features after laser in situ keratomileusis for high myopia and astigmatism. *Ophthalmology.* 2000 Jan;107(1):81-7; discussion 88.

225. Ustundag C, Bahcecioglu H, Ozdamar A, Aras C, Yildirim R, Ozkan S. Optical coherence tomography for evaluation of anatomical changes in the cornea after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Oct;26(10):1458-62.
226. Thompson RW Jr, Choi DM, Price MO, Potrebowski L, Price FW Jr. Noncontact optical coherence tomography for measurement of corneal flap and residual stromal bed thickness after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 2003 Sep-Oct;19(5):507-15.
227. Antonios R, Fattah MA, Maalouf F, Abiad B, Awwad ST. Central Corneal Thickness After Cross-linking Using High-Definition Optical Coherence Tomography, Ultrasound, and Dual Scheimpflug Tomography: A Comparative Study Over One Year. *Am J Ophthalmol*. 2016 Jul;167 :38-47.
228. Kim JH, Lee D, Rhee KI. Flap thickness reproducibility in laser in situ keratomileusis with a femtosecond laser: Optical coherence tomography measurement. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jan; 34(1): 132-6.
229. Cheng AC, Ho T, Lau S, Wong AL, Leung C, Lam DS. Measurement of LASIK flap thickness with anterior segment optical coherence tomography. *J Refract Surg*. 2008 Nov;24(9):879-84.
230. Murakami Y, Manche EE. Comparison of intraoperative subtraction pachymetry and postoperative anterior segment optical coherence tomography of laser in situ keratomileusis flaps. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Oct;37(10):1879-83.
231. Yu CQ, Manche EE. A comparison of LASIK flap thickness and morphology between the Intralase 60- and 150-kHz femtosecond lasers. *J Refract Surg*. 2014 Dec;30(12):827-30.
232. Li Y, Netto MV, Shekhar R, Krueger RR, Huang D. A longitudinal study of LASIK flap and stromal thickness with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007 Jun; 114(6); 1124-32.
233. von Jagow B, Kohnen T. Corneal architecture of femtosecond laser and microkeratome flaps imaged by anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Jan;35(1):35-41.
234. Lohmann CP, Timberlake GT, Fitzke FW, Gartry DS, Muir MK, Marshall J. Corneal light scattering after excimer laser photorefractive keratectomy: the objective measurements of haze. *Refract Corneal Surg*. 1992 Mar-Apr;8(2):114-21.
235. Lohmann CP, Gartry DS, Muir MK, Timberlake GT, Fitzke FW, Marshall J. Corneal haze after excimer laser refractive surgery: objective measurements and functional implications. *Eur J Ophthalmol*. 1991 Oct-Dec;1(4):173-80.
236. Barraquer JI. Keratomileusis for myopia and aphakia. *Ophthalmology*. 1981 Aug;88(8):701-8.
237. Buratto L, Ferrari M, Rama P. Excimer laser intrastromal keratomileusis. *Am J Ophthalmol*. 1992 Mar 15;113(3):291-5.
238. Buratto L, Ferrari M, Genisi C. Myopic keratomileusis with the excimer laser: one-year follow up. *Refract Corneal Surg*. 1993 Jan-Feb;9(1):12-9.
239. El-Maghraby A, Salah T, Waring GO 3rd, Klyce S, Ibrahim O. Randomized bilateral comparison of excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for 2.50 to 8.00 diopters of myopia. *Ophthalmology*. 1999 Mar;106(3):447-57

240. Hersh PS, Brint SF, Maloney RK, Durrie DS, Gordon M, Michelson MA, et al. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia. A randomized prospective study. *Ophthalmology*. 1998 Aug;105(8):1512-22, discussion 1522-3.
241. Steinert RF, Hersh PS. Spherical and aspherical photorefractive keratectomy and laser in-situ keratomileusis for moderate to high myopia: two prospective, randomized clinical trials. Summit technology PRK-LASIK study group. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1998; 96:197-221; discussion 221-7.
242. Hersh PS, Scher KS, Irani R. Corneal topography of photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis. Summit PRK-LASIK Study Group. *Ophthalmology*. 1998 Apr;105(4):612-9.
243. de Benito-Llopis L, Teus MA, Sánchez-Pina JM, Hernández-Verdejo JL. Comparison between LASEK and LASIK for the correction of low myopia. *J Refract Surg*. 2007 Feb;23(2):139-45.
244. Teus MA, de Benito-Llopis L, Sánchez-Pina JM. LASEK versus LASIK for the correction of moderate myopia. *Optom Vis Sci*. 2007 Jul;84(7):605-10.
245. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, Pérez-Santonja JJ, Artola A, Ayala MJ, et al. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to -10 diopters. *Am J Ophthalmol*. 2008 Jan;145(1):46-54.
246. Yu ZQ, Xu Y, Yao PJ, Qin B, Zhou XT, Chu RY. Analysis of flap thickness by anterior segment optical coherence tomography in different flap preparation styles of excimer laser surgery. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2010 Mar;46(3):203-8.
247. Yao P, Xu Y, Zhou X. Comparison of the predictability, uniformity and stability of a laser in situ keratomileusis corneal flap created with a VisuMax femtosecond laser or a Moria microkeratome. *J Int Med Res*. 2011;39(3):748-58.
248. Sun L, Song Y, Zhang R, Xu G. Comparison of intraoperative ultrasound pachymetry and postoperative optical coherence tomography of anterior segment in the measurement of flap thickness in eyes receiving laser in situ keratomileusis. *Eye Sci*. 2012 Jun;27(2):60-3.
249. Pajic B, Vastardis I, Pajic-Eggspuehler B, Gatziofias Z, Hafezi F. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome-assisted flap creation for LASIK: a prospective, randomized, paired-eye study. *Clin Ophthalmol*. 2014 Sep 22;8:1883-9.
250. Solomon KD, Donnenfeld E, Sandoval HP, Al Sarraf O, Kasper TJ, Holzer MP, et al. Flap thickness accuracy: comparison of 6 microkeratome models. *J Cataract Refract Surg*. 2004 May;30(5):964-77.
251. Muallem MS, Yoo SY, Romano AC, Schiffman JC, Culbertson WW. Corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using the Moria M2 microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Sep;30(9):1902-8.
252. Kanellopoulos AJ, Pe LH, Kleiman L. Moria M2 Single Use Microkeratome Head in 100 Consecutive LASIK Procedures. *J Refract Surg*. 2005 Sep-Oct; 21(5):476-9.
253. Talamo JH, Meltzer J, Gardner J. Reproducibility of flap thickness with IntraLase FS and Moria LSK-1 and M2 microkeratomes. *J Refract Surg*. 2006 Jun;22(6):556-61.
254. Pietilä J, Mäkinen P, Suominen S, Huhtala A, Uusitalo H. Corneal flap measurements in laser in situ keratomileusis using the Moria M2 automated microkeratome. *J Refract Surg*. 2005 Jul-Aug;21(4):377-85.

255. Cheng ZY, He JC, Zhou XT, Chu RY. Effect of flap thickness on higher order wavefront aberrations induced by LASIK: a bilateral study. *J Refract Surg*. 2008 May;24(5):524-9.
256. Gailitis RP, Lagzdins M. Factors that affect corneal flap thickness with the Hansatome microkeratome. *J Refract Surg*. 2002 Jul-Aug;18(4):439-43.
257. Miranda D, Smith SD, Krueger RR. Comparison of flap thickness reproducibility using microkeratomes with a second motor for advancement. *Ophthalmology*. 2003 Oct;110(10):1931-4.
258. Zhang QW, Zhou YH, Tian L, Wang NL, Zhang J, Huang J, et al. Analysis of flap thickness created with mechanical microkeratome in LASIK by using anterior segment optical coherence tomography. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2010 Dec;46(12):1104-9.
259. Zhou Y, Zhang J, Tian L, Zhai C. Comparison of the Ziemer FEMTO LDV femtosecond laser and Moria M2 mechanical microkeratome. *J Refract Surg*. 2012 Mar;28(3):189-94.
260. Zhang XX, Zhong XW, Wu JS, Wang Z, Yu KM, Liu Q, et al. Corneal flap morphological analysis using anterior segment optical coherence tomography in laser in situ keratomileusis with femtosecond lasers versus mechanical microkeratome. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(1):69-73.
261. Zhai CB, Tian L, Zhou YH, Zhang QW, Zhang J. Comparison of the flaps made by femtosecond laser and automated keratomes for sub-bowman keratomileusis. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Jul;126(13):2440-4.
262. Choi YI, Park SJ, Song BJ. Corneal flap dimensions in laser in situ keratomileusis using the Innovatome automatic microkeratome. *Korean J Ophthalmol*. 2000 Jun;14(1):7-11
263. Uçakhan OO. Corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using the summit Krumeich-Barraquer microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2002 May;28(5):798-804.
264. Flanagan GW, Binder PS. Precision of flap measurements for laser in situ keratomileusis in 4428 eyes. *J Refract Surg*. 2003 Mar-Apr;19(2):113-23.
265. Giledi O, Mulhern MG, Espinosa M, Kerr A, Daya SM. Reproducibility of LASIK flap thickness using the Hansatome microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2004 May;30(5):1031-7.
266. Jackson DW, Wang L, Koch DD. Accuracy and precision of the Amadeus microkeratome in producing LASIK flaps. *Cornea*. 2003 Aug;22(6):504-7.
267. Arbelaez MC, Nidek MK 2000 microkeratome clinical evaluation. *J Refract Surg*. 2002 May-Jun;18(3 Suppl):S357-60.
268. Paschalis EI, Aristeidou AP, Foudoulakis NC, Razis LA. Corneal flap assessment with Rondo microkeratome in laser in situ keratomileusis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Feb;249(2):289-95.
269. Althomali TA. Reproducibility of flap thickness in sub-Bowman keratomileusis using a mechanical microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Nov;40(11):1828-33.
270. Mimouni M, Nemet AY, Levartovsky S, Sela T, Munzer G, Kaiserman I. Factors affecting laser in situ keratomileusis flap thickness: comparison of 2 microkeratome heads. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Feb;41(2):348-53
271. Garcia-Gonzalez M, Bouza-Miguens C, Parafita-Fernandez A, Gros-Otero J, Cañones-Zafra R, Villa-Collar C, et al. Comparison of visual outcomes and flap morphology using

- two different femtosecond laser platforms: Intralase vs Victus. *J Cataract Refract Surg*. 2018 Jan; 44:78-84.
272. Albelda-Vallés JC, Martin-Reyes C, Ramos F, Beltran J, Llovet F, Baviera J. Effect of preoperative keratometric power on intraoperative complications in LASIK in 34,099 eyes. *J Refract Surg*. 2007 Jun;23(6):592-7.
273. Pallikaris IG, Katsanevaki VJ, Panagopoulou SI. Laser in situ keratomileusis intraoperative complications using one type of microkeratome. *Ophthalmology*. 2002 Jan;109(1):57-63.
274. Hsu SY, Liu YL, Chang MS, Lin CP. Accuracy of corneal flap thickness achieved by two different age MK-2000 microkeratomes. *Eye (Lond)*. 2009 Dec;23(12):2200-5.
275. Jain V, Mhatre K, Shome D. Flap buttonhole in thin-flap laser in situ keratomileusis: case series and review. *Cornea*. 2010 Jun;29(6):655-8.
276. Esquenazi S, Bui V, Grunstein L, Esquenazi I. Safety and stability of laser in situ keratomileusis for myopic correction performed under thin flaps. *Can J Ophthalmol*. 2007 Aug;42(4):592-9.
277. Prandi B, Baviera J, Morcillo M. Influence of flap thickness on results of laser in situ keratomileusis for myopia. *J Refract Surg*. 2004 Nov-Dec;20(6):790-6.
278. Gimbel HV, Basti S, Kaye GB, Ferensowicz M. Experience during the learning curve of laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 1996 Jun;22(5):542-50.
279. Farjo AA, Sugar A, Schallhorn SC, Majmudar PA, Tanzer DJ, Trattler WB, et al. Femtosecond lasers for LASIK flap creation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):e5-e20.
280. Lubatschowski H, Maatz G, Heisterkamp A, Hetzel U, Drommer W, Welling H, et al. Application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000 Jan;238(1):33-9.
281. Huhtala A, Pietilä J, Mäkinen P, Uusitalo H. Femtosecond lasers for laser in situ keratomileusis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol*. 2016 Mar 7;10:393-404.
282. Sánchez-Pina JM, Arranz-Márquez E, Gil Ciganda N, Román Guindo JM, Teus MA. LASIK results of IntraLase femtosecond laser to correct myopia: efficacy, security and predictability. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Jul;82(7):423-8.
283. Montes-Micó R, Rodríguez-Galietero A, Alió JL. Femtosecond laser versus mechanical keratome LASIK for myopia. *Ophthalmology*. 2007 Jan;114(1):62-8.
284. Durrie DS, Kezirian GM. Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront-guided laser in situ keratomileusis: prospective contralateral eye study. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):120-6.
285. Lin MY, Chang DC, Hsu WM, Wang IJ. Cox proportional hazards model of myopic regression for laser in situ keratomileusis flap creation with a femtosecond laser and with a mechanical microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Jun;38(6):992-9.
286. Shtein RM, Michelotti MM, Kaplan A, Mian SI. Association of surgeon experience with outcomes of femtosecond LASIK. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012 Nov-Dec;43(6):489-94.
287. Kezirian GM, Stonecipher KG. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical keratomes for laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Apr; 30(4):804-11.

288. Shetty R, Malhotra C, D'Souza S, Wadia K. WaveLight FS200 vs Hansatome LASIK: intraoperative determination of flap characteristics and predictability by hand-held bioptigen spectral domain ophthalmic imaging system. *J Refract Surg*. 2012 Nov;28(11 Suppl):S815-20.
289. Pietilä J, Huhtala A, Mäkinen P, Salmenhaara K, Uusitalo H. Laser-assisted in situ keratomileusis flap creation with the three-dimensional, transportable Ziemer FEMTO LDV model Z6 I femtosecond laser. *Acta Ophthalmol*. 2014 Nov;92(7):650-5.
290. Lifshitz T, Levy J, Klemperer I, Lvinger S. Anterior chamber gas bubbles after corneal flap creation with a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Nov; 31(11):2227-9.
291. Shah SA, Stark WJ. Mechanical penetration of a femtosecond laser-created laser-assisted in situ keratomileusis flap. *Cornea*. 2010 Mar;29(3):336-8.
292. Hurmeric V, Yoo SH, Fishler J, Chang VS, Wang J, Culbertson WW. In vivo structural characteristics of the femtosecond LASIK-induced opaque bubble layers with ultrahigh-resolution SD-OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010 Nov-Dec;41 Suppl:S109-13.
293. Kaiserman I, Maresky HS, Bahar I, Rootman DS. Incidence, possible risk factors and potential effects of an opaque bubble layer created by a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Mar; 34(3):417-23
294. Wu N, Christenbury JG, Dishler JG, Bozkurt TK, Duel D, Zhang L, et al. A Technique to Reduce Incidence of Opaque Bubble Layer Formation During LASIK Flap Creation Using the VisuMax Femtosecond Laser. *J Refract Surg*. 2017 Sep 1;33(9):584-590.
295. Gil-Cazorla R, Teus MA, de Benito-Llopis L, Fuentes I. Incidence of diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis associated with the IntraLase 15 kHz femtosecond laser and Moria M2 microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jan;34(1):28-31.
296. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Three-dimensional LASIK flap thickness variability: topographic central, paracentral and peripheral assessment, in flaps created by a mechanical microkeratome (M2) and two different femtosecond lasers (FS60 and FS200). *Clin Ophthalmol*. 2013;7:675-83.
297. Rocha KM, Kagan R, Smith SD, Krueger RR. Thresholds for interface haze formation after thin-flap femtosecond laser in situ keratomileusis for myopia. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jun;147(6):966-72.
298. Muñoz G, Albarrán-Diego C, Sakla HF, Javaloy J, Alió JL. Transient light sensitivity syndrome after laser in situ keratomileusis with the femtosecond laser: incidence and prevention. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Dec;32(12):2075-9.
299. Krueger RR, Thornton IL, Xu M, Bor Z, van den Berg TJ. Rainbow glare as an optical side effect of IntraLASIK. *Ophthalmology*. 2008 Jul; 115(7):1187-95.
300. Ackermann R, Kammel R, Merker M, Kamm A, Tünnermann A, Nolte S. Optical side-effects of fs-laser treatment in refractive surgery investigated by means of a model eye. *Biomed Opt Express*. 2013 Feb 1;4(2):220-9.
301. Gatinel D, Saad A, Guilbert E, Rouger H. Simultaneous Correction of Unilateral Rainbow Glare and Residual Astigmatism by Undersurface Flap Photoablation After Femtosecond Laser-Assisted LASIK. *J Refract Surg*. 2015 Jun;31(6):406-10.

302. Bamba S, Rocha KM, Ramos-Esteban JC, Krueger RR. Incidence of rainbow glare after laser in situ keratomileusis flap creation with a 60 kHz femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Jun;35(6):1082-6.
303. Clare G, Moore TC, Grills C, Leccisotti A, Moore JE, Schallhorn S. Early flap displacement after LASIK. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1760-5.
304. Kamburoğlu G, Ertan A. Epithelial ingrowth after femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis. *Cornea*. 2008 Dec;27(10):1122-5.
305. Letko E, Price MO, Price FW Jr. Influence of original flap creation method on incidence of epithelial ingrowth after LASIK retreatment. *J Refract Surg*. 2009 Nov;25(11):1039-41.
306. Riau AK, Liu YC, Lwin NC, Ang HP, Tan NY, Yam GH, et al. Comparative study of nJ- and μ J-energy level femtosecond lasers: evaluation of flap adhesion strength, stromal bed quality, and tissue responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr 24;55(5):3186-94.
307. Knorz MC, Vossmerbaeumer U. Comparison of flap adhesion strength using the Amadeus microkeratome and the IntraLase iFS femtosecond laser in rabbits. *J Refract Surg*. 2008 Nov;24(9):875-8.ç
308. Boyd BE (editor). *Wavefront analysis, aberrometros y topografía corneal*. Highlights of Ophthalmology. 2003.
309. Thibos LN. Principles of Hartmann-Shack aberrometry. *J Refract Surg*. 2000 Sep-Oct;16(5):S563-5.
310. Tscherning, M. 'Die monochromatischen Aberrationen des menschlichen Auges'. *Z Psychol Physiol Sinne*. 1894; 6:456-71.
311. Hartmann. Bemerkungen über den bau und die justierung von spektrographen. *Z Instrumentenkunde*.1900; 20:2.
312. Shack RV, Platt BC. Production and use of a lenticular Hartmann screen. Spring Meeting, Optical Society of America. 1971 (pag.656). Tucson, Arizona. Optical Science Center, University of Arizona.
313. Liang J, Grimm B, Goelz S, Bille JF. Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann-Shack wave-front sensor. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 1994 Jul;11(7):1949-57.
314. Babcock HW. The possibility of compensating astronomical seeing. *Publ Astron Soc Pac*. 1953 October; 386 (65): 229-236.
315. Howland HC, Howland B. A subjective method for the measurement of monochromatic aberrations of the eye. *J Opt Soc Am*. 1977; 67(11): 1508-1518.
316. Barraquer RI, Picó A. Concepto y diferentes tipos de aberrómetros. En Taña Rivero P, Ruiz Mesa R (Ed.). *Óptica para el cirujano faco-refractivo*. Monografías Secoir, 2015. Barcelona, España. Elsevier
317. Falavarjani KG, Hashemi M, Modarres M, Sanjari MS, Darvish N, Gordiz A. Topography-Guided vs Wavefront-Optimized Surface Ablation for Myopia Using the WaveLight Platform: A Contralateral Eye Study. *J Refract Surg*. 2011 Jan;27(1):13-7
318. Mrochen M, Donitzky C, Wüllner C, Löffler J. Wavefront-optimized ablation profiles: theoretical background. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Apr;30(4):775-85.
319. Kohnen T, Bühren J, Kühne C, Mirshahi A. Wavefront-guided LASIK with the Zyoptix 3.1 system for the correction of myopia and compound myopic astigmatism with 1-

- year follow-up: clinical outcome and change in higher order aberrations. *Ophthalmology*. 2004 Dec; 111(12):2175-85.
320. Jankov MR 2nd, Panagopoulou SI, Tsiklis NS, Hajitanasis GC, Aslanides IM, Pallikaris IG. Topography-guided treatment of irregular astigmatism with the wavelight excimer laser. *J Refract Surg*. 2006 Apr;22(4):335-44.
 321. Au JD, Krueger RR. Optimized femto-LASIK maintains preexisting spherical aberration independent of refractive error. *J Refract Surg*. 2012 Nov;28(11 Suppl):S821-5.
 322. Shetty R, Shroff R, Deshpande K, Gowda R, Lahane S, Jayadev C. A Prospective Study to Compare Visual Outcomes Between Wavefront-optimized and Topography-guided Ablation Profiles in Contralateral Eyes With Myopia. *J Refract Surg*. 2017 Jan 1;33(1):6-10.
 323. Waheed S, Chalita MR, Xu M, Krueger RR. Flap-induced and laser-induced ocular aberrations in a two-step LASIK procedure. *J Refract Surg*. 2005 Jul-Aug;21(4):346-52.
 324. Tran DB, Sarayba MA, Bor Z, Garufis C, Duh YJ, Soltes CR, et al. Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and Hansatome flap creation in fellow eyes: potential impact on wavefront-guided laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):97-105.
 325. Medeiros FW, Stapleton WM, Hammel J, Krueger RR, Netto MV, Wilson SE. Wavefront analysis comparison of LASIK outcomes with the femtosecond laser and mechanical microkeratomes. *J Refract Surg*. 2007 Nov;23(9):880-7.
 326. Malhotra C, Jain AK, Veluswami J, Ram J, Gupta R, Kumar P. Higher Order Aberrations and Visual Outcomes in Wavefront-Optimized Sub-Bowman Keratomileusis: Flap Creation Using Femtosecond Laser Versus Mechanical Microkeratome. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015 Jul-Aug;4(4):197-203.
 327. Muñoz G, Albarrán-Diego C, Ferrer-Blasco T, García-Lázaro S, Cerviño-Expósito A. Long-term comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Nov;36(11):1934-44.
 328. Yvon C, Archer TJ, Gobbe M, Reinstein DZ. Comparison of higher-order aberration induction between manual microkeratome and femtosecond laser flap creation. *J Refract Surg*. 2015 Feb;31(2):130-5.
 329. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. LASIK flap thickness profile and reproducibility of the standard vs zero compression Hansatome microkeratomes: three-dimensional display with Artemis VHF digital ultrasound. *J Refract Surg*. 2011 Jun;27(6):417-26.
 330. Vinciguerra P, Azzolini M, Airaghi P, Radice P, De Molfetta V. Effect of decreasing surface and interface irregularities after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis on optical and functional outcomes. *J Refract Surg*. 1998 Apr;14(2 Suppl):S199-203.
 331. Jester JV, Moller-Pedersen T, Huang J, Sax CM, Kays WT, Cavanagh HD, et al. The cellular basis of corneal transparency: evidence for 'corneal crystallins'. *J Cell Sci*. 1999 Mar;112 (Pt 5):613-22.
 332. Feuk T. On the transparency of the stroma in the mammalian cornea. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1970 Jul;17(3):186-90.

333. Hindman HB, McCally RL, Myrowitz E, Terry MA, Stark WJ, Weinberg RS, et al. Evaluation of deep lamellar endothelial keratoplasty surgery using scatterometry and wavefront analyses. *Ophthalmology*. 2007 Nov;114(11):2006-12.
334. Jinabhai A, O'Donnell C, Radhakrishnan H, Nourrit V. Forward light scatter and contrast sensitivity in keratoconic patients. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012 Feb;35(1):22-7.
335. Rozema JJ, Trau R, Verbruggen KH, Tassignon MJ. Backscattered light from the cornea before and after laser-assisted subepithelial keratectomy for myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Sep;37(9):1648-54.
336. Wang J, Simpson TL, Fonn D. Objective measurements of corneal light-backscatter during corneal swelling, by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Oct;45(10):3493-8.
337. Boulze-Pankert M, Dariel R, Hoffart L. Corneal Scheimpflug Densitometry Following Photorefractive Keratectomy in Myopic Eyes. *J Refract Surg*. 2016 Nov 1;32(11):788-791.
338. Otri AM, Fares U, Al-Aqaba MA, Dua HS. Corneal densitometry as an indicator of corneal health. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):501-8.
339. Gutiérrez R, Lopez I, Villa-Collar C, González-Méijome JM. Corneal transparency after cross-linking for keratoconus: 1-year follow-up. *J Refract Surg*. 2012 Nov;28(11):781-6.
340. Spadea L, Maraone G, Verboschi F, Vingolo EM, Tognetto D. Effect of corneal light scatter on vision: a review of the literature. *Int J Ophthalmol*. 2016 Mar 18;9(3):459-64.
341. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Introduction of quantitative and qualitative cornea optical coherence tomography findings induced by collagen cross-linking for keratoconus: a novel effect measurement benchmark. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:329-35.
342. Anayol MA, Sekeroglu MA, Ceran BB, Dogan M, Gunaydin S, Yilmazbas P. Quantitative assessment of corneal clarity in keratoconus: a case control study of corneal densitometry. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Jan-Feb;26(1):18-23.
343. Rabelo KA, Cavalcanti YW, de Oliveira Pinto MG, Sousa Melo SL, Campos PSF, de Andrade Freitas Oliveira LS, et al. Quantitative assessment of image artifacts from root filling materials on CBCT scans made using several exposure parameters. *Imaging Sci Dent*. 2017 Sep;47(3):189-197.
344. Dias RA, Gonçalves BP, da Rocha JF, da Cruz E, Silva OAB, da Silva AMF, et al. NeuronRead, an open source semi-automated tool for morphometric analysis of phase contrast and fluorescence neuronal images. *Mol Cell Neurosci*. 2017 Dec; 85:57-69.
345. Courtin R, Saad A, Guilbert E, Grise-Dulac A, Gatinel D. Opaque Bubble Layer Risk Factors in Femtosecond Laser-assisted LASIK. *J Refract Surg*. 2015 Sep;31(9):608-12.
346. Torky MA, Al Zafiri YA, Khattab AM, Farag RK, Awad EA. Visumax femtolasik versus Moria M2 microkeratome in mild to moderate myopia: efficacy, safety, predictability, aberrometric changes and flap thickness predictability. *BMC Ophthalmol*. 2017 Jul 17;17(1):125.

347. Zhang J, Zhang SS, Yu Q, Wu JX, Lian JC. Comparison of corneal flap thickness using a FS200 femtosecond laser and a moria SBK microkeratome. *Int J Ophthalmol*. 2014 Apr 18;7(2):273-7.
348. Zhang C, Che J, Yu J, Yu L, Yu D, Zhao G. Using femtosecond laser to create customized corneal flaps for patients with low and moderate refractive error differing in corneal thickness. *PLoS One*. 2015 Mar 25;10(3): e0121291.
349. Liu Q, Zhou YH, Zhang J, Zheng Y, Zhai CB, Liu J. Comparison of corneal flaps created by Wavelight FS200 and Intralase FS60 femtosecond lasers. *Int J Ophthalmol*. 2016 Jul 18;9(7):1006-10.
350. Liu YC, Teo EP, Lwin NC, Yam GH, Mehta JS. Early Corneal Wound Healing and Inflammatory Responses After SMILE: Comparison of the Effects of Different Refractive Corrections and Surgical Experiences. *J Refract Surg*. 2016 May 1;32(5):346-53.
351. Pekel G, Özbakış F, Bahar A, Pekel E, Çetin EN. Correlations of Corneal Optical Densitometry, Endothelial Hexagonality Percentage, and Epithelium Thickness. *Curr Eye Res*. 2018 Feb;43(2):170-174.
352. Thibos LN, Applegate RA, Schwiegerling JT, Webb R; VSIA Standards Taskforce Members. Vision science and its applications. Standards for reporting the optical aberrations of eyes. *J Refract Surg*. 2002 Sep-Oct;18(5):S652-60.
353. Hernández-Verdejo JL, Teus MA, Román JM, Bolívar G. Porcine model to compare real-time intraocular pressure during LASIK with a mechanical microkeratome and femtosecond laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jan;48(1):68-72.
354. Sóter Figueroa E, Jr. Intralase-IFS. En Carriazo C, Cosentino MJ, Srur M y Campos M. *Cirugía Refractiva Conceptos Básicos y Avanzados*. 2015 Ed Panama: Jaypee-Highlights.
355. Ibarz M, Hernández-Verdejo JL, Bolívar G, Tañá P, Rodríguez-Prats JL, Teus MA. Porcine Model to Evaluate Real-Time Intraocular Pressure During Femtosecond Laser Cataract Surgery. *Curr Eye Res*. 2016 Apr;41(4):507-12.
356. Rosas Apráez JA, Facchini Pacheco MG. FS200 WaveLight Alcon. En Carriazo C, Cosentino MJ, Srur M, Campos M, Boyd S. *Cirugía refractiva. Conceptos básicos y avanzados*. 2015. Panama. Jaypee-Hightlights.
357. Saini JS, Mittal S, Anand M. Cornea stress test--evaluation of corneal endothelial function in vivo by contact lens induced stress. *Indian J Ophthalmol*. 1997 Mar;45(1):19-24.
358. Polse KA, Brand R, Mandell R, Vastine D, Demartini D, Flom R. Age differences in corneal hydration control. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Mar;30(3):392-9.
359. Bouza-Miguens, C. Estudio de calidad visual y morfometría corneal posoperatoria asociada al flap corneal obtenido con femtolasik con cono de aplanación plano vs curvo.[Tesis doctoral]. 2017. *Universidad Europea*. Madrid
360. Yu CQ, Manche EE. Comparison of 2 femtosecond lasers for flap creation in myopic laser in situ keratomileusis: one-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Apr;41(4):740-8.
361. Wong RC, Yu M, Chan TC, Chong KK, Jhanji V. Longitudinal comparison of outcomes after sub-Bowman keratomileusis and laser in situ keratomileusis: randomized, double-masked study. *Am J Ophthalmol*. 2015 May;159(5):835-45.

362. Juhasz E, Filkorn T, Kranitz K, Sandor GL, Gyenes A, Nagy ZZ. Analysis of planned and postoperatively measured flap thickness after LASIK using the LenSx multifunctional femtosecond laser system. *J Refract Surg*. 2014 Sep;30(9):622-6.
363. Kymionis GD, Kontadakis GA, Grentzelos MA, Panagopoulou SI, Stojanovic N, Kankariya VP, et al. Thin-flap laser in situ keratomileusis with femtosecond-laser technology. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1366-71.
364. Cummings AB, Cummings BK, Kelly GE. Predictability of corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using a 200 kHz femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Mar;39(3):378-85.
365. Asena BS, Kaskaloglu M. Laser-assisted cataract surgery: soft lens assisted interface (SoftFit) versus direct contact interface. *Eur J Ophthalmol*. 2016 May-Jun;26(3):242-7.
366. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Longitudinal postoperative lasik epithelial thickness profile changes in correlation with degree of myopia correction. *J Refract Surg*. 2014 Mar;30(3):166-71.
367. Mastropasqua L, Calienno R, Lanzini M, Salgari N, De Vecchi S, Mastropasqua R, et al. Opaque bubble layer incidence in Femtosecond laser-assisted LASIK: comparison among different flap design parameters. *Int Ophthalmol*. 2017 Jun;37(3):635-641.
368. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Essential opaque bubble layer elimination with novel LASIK flap settings in the FS200 Femtosecond Laser. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:765-70.
369. Nieuwendaal CP, Odenthal MT, Kok JH, Venema HW, Oosting J, Riemsdag FC, et al. Morphology and function of the corneal endothelium after long-term contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Jun;35(7):3071-7.
370. Skaff A, Cullen AP, Doughty MJ, Fonn D. Corneal swelling and recovery following wear of thick hydrogel contact lenses in insulin-dependent diabetics. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1995 Jul;15(4):287-97.
371. Strohmaier C, Runge C, Seyeddain O, Emesz M, Nischler C, Dexl A, et al. Profiles of intraocular pressure in human donor eyes during femtosecond laser procedures--a comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 17;54(1):522-8.
372. Vetter JM, Holzer MP, Teping C, Weingärtner WE, Gericke A, Stoffelns B, et al. Intraocular pressure during corneal flap preparation: comparison among four femtosecond lasers in porcine eyes. *J Refract Surg*. 2011 Jun;27(6):427-33.
373. Ju WK, Lee JH, Chung TY, Chung ES. Reproducibility of LASIK flap thickness using the Zeiss femtosecond laser measured postoperatively by optical coherence tomography. *J Refract Surg*. 2011 Feb;27(2):106-10.
374. Lim DH, Keum JE, Ju WK, Lee JH, Chung TY, Chung ES. Prospective contralateral eye study to compare 80- and 120- μ m flap LASIK using the VisuMax femtosecond laser. *J Refract Surg*. 2013 Jul;29(7):462-8.
375. Garzón N, Poyales F, Illarramendi I, Mendicute J, Jáñez Ó, Caro P, et al. Corneal densitometry and its correlation with age, pachymetry, corneal curvature, and refraction. *Int Ophthalmol*. 2017 Dec;37(6):1263-1268.
376. Poyales F, Garzón N, Mendicute J, Illarramendi I, Caro P, Jáñez O, et al. Corneal densitometry after photorefractive keratectomy, laser-assisted in situ keratomileusis, and small-incision lenticule extraction. *Eye (Lond)*. 2017 Dec;31(12):1647-1654.

377. Shortt AJ, Allan BD, Evans JR. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) versus photorefractive keratectomy (PRK) for myopia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD005135.
378. Shah R, Shah S. Effect of scanning patterns on the results of femtosecond laser lenticule extraction refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Sep;37(9):1636-47.
379. Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, Kobashi H. Effect of femtosecond laser setting on visual performance after small-incision lenticule extraction for myopia. *Br J Ophthalmol*. 2015 Oct;99(10):1381-7.
380. Donate D, Thaëron R. Lower Energy Levels Improve Visual Recovery in Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). *J Refract Surg*. 2016 Aug 1;32(9):636-42.
381. Ganesh S, Brar S. Lenticuloschisis: A "No Dissection" Technique for Lenticule Extraction in Small Incision Lenticule Extraction. *J Refract Surg*. 2017 Aug 1;33(8):563-566.
382. Durrie DS, Brinton JP, Avila MR, Stahl ED. Evaluating the speed of visual recovery following thin-flap LASIK with a femtosecond laser. *J Refract Surg*. 2012 Sep;28(9):620-4.
383. Zhao W, Wu T, Dong ZH, Feng J, Ren YF, Wang YS. Comparison of visual acuity of the patients on the first day after sub-Bowman keratomileusis or laser in situ keratomileusis. *Int J Ophthalmol*. 2016 Mar 18;9(3):448-52.
384. Jung HG, Lim TH. The recovery of optical quality after laser vision correction. *Korean J Ophthalmol*. 2013 Aug;27(4):249-55.
385. Zhang J, Zhou YH, Zheng Y, Liu Q. Comparison of visual performance recovery after thin-flap LASIK with 4 femtosecond lasers. *Int J Ophthalmol*. 2017 Oct 18;10(10):1566-1572.
386. Probst LE, Machat JJ. LASIK mathematics. En Machat JJ, Slade SG, Probst LE. *The art of LASIK*. 1999 (2ª edición) pags 49-54. Thorofare, New Jersey, EEUU. SLACK Inc.
387. Sáles CS, Manche EE. Comparison of self-reported quality of vision outcomes after myopic LASIK with two femtosecond lasers: a prospective, eye-to-eye study. *Clin Ophthalmol*. 2016 Sep 1;10:1691-9.
388. Jacobs BJ, Deutsch TA, Rubenstein JB. Reproducibility of corneal flap thickness in LASIK. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999 May;30(5):350-3.
389. Yi WM, Joo CK. Corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using an SCMD manual microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 1999 Aug;25(8):1087-92.
390. Vongthongsri A, Srivannaboon S, Horatanaruang O, Nariptaphan P. Laser in situ Keratomileusis Corneal Flap Creation With the Nidek MK-2000 and the Carriazo Barraquer Microkeratomes. *J Refract Surg*. 2000 Mar 2;16(2 Suppl):S272-5.
391. Yildirim R, Aras C, Ozdamar A, Bahcecioglu H, Ozkan S. Reproducibility of corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using the Hansatome microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Dec;26(12):1729-32.
392. Schumer DJ, Bains HS. The Nidek MK-2000 microkeratome system. *J Refract Surg*. 2001 Mar-Apr;17(2 Suppl): S250-1.
393. Nariptaphan P, Vongthongsri A. Evaluation of the reliability of the Nidek MK-2000 microkeratome for laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 2001 Mar-Apr;17(2 Suppl):S255-8.

394. Srivannaboon S. Flap analysis: critical point in laser in situ keratomileusis. *J Med Assoc Thai*. 2001 Sep;84(9):1317-20.
395. Spadea L, Cerrone L, Necozone S, Balestrazzi E. Flap measurements with the Hansatome microkeratome. *J Refract Surg*. 2002 Mar-Apr;18(2):149-54.
396. Shemesh G, Leibovitch I, Lipshitz I. Comparison of corneal flap thickness between primary and fellow eyes using three microkeratomes. *J Refract Surg*. 2004 Sep-Oct;20(5):417-21.
397. Choudhri SA, Feigenbaum SK, Pepose JS. Factors predictive of LASIK flap thickness with the Hansatome zero compression microkeratome. *J Refract Surg*. 2005 May-Jun;21(3):253-9.
398. Duffey RJ. Thin flap laser in situ keratomileusis: flap dimensions with the Moria LSK-One manual microkeratome using the 100-microm head. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jun;31(6):1159-62.
399. Taneri S. Laser in situ keratomileusis flap thickness using the Hansatome microkeratome with zero compression heads. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Jan;32(1):72-7.
400. Aslanides IM, Tsiklis NS, Astyrakakis NI, Pallikaris IG, Jankov MR. LASIK flap characteristics using the Moria M2 microkeratome with the 90-microm single use head. *J Refract Surg*. 2007 Jan;23(1):45-9.
401. Patel SV, Maguire LJ, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome for LASIK: a randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2007 Aug;114(8):1482-90. Epub 2007 Mar 13.
402. Huhtala A, Pietilä J, Mäkinen P, Suominen S, Seppänen M, Uusitalo H. Corneal flap thickness with the Moria M2 single-use head 90 microkeratome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Jun;85(4):401-6.
403. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Merchea M. Comparative performance of the Zyoptix XP and Hansatome zero-compression microkeratomes. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Aug;33(8):1386-91.
404. Ho T, Cheng AC, Lau S, Lam DS. Comparison of corneal flap thickness between primary eyes and fellow eyes using the Zyoptix XP microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Dec;33(12):2049-53.
405. Kymionis GD, Portaliou DM, Tsiklis NS, Panagopoulou SI, Pallikaris IG. Thin LASIK flap creation using the SCHWIND Carriazo-Pendular microkeratome. *J Refract Surg*. 2009 Jan;25(1):33-6.
406. Paschalis EI, Labiris G, Aristeidou AP, Foudoulakis NC, Koukoula SC, Kozobolis VP. Laser in situ keratomileusis flap-thickness predictability with a pendular microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Dec;37(12):2160-6.
407. Du S, Lian J, Zhang L, Ye S, Dong S. Flap thickness variation with 3 types of microkeratome heads. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Jan;37(1):144-8.
408. Rocha KM, Randleman JB, Stulting RD. Analysis of microkeratome thin flap architecture using Fourier-domain optical coherence tomography. *J Refract Surg*. 2011 Oct;27(10):759-63.
409. Zhang Y, Chen YG, Xia YJ. Comparison of corneal flap morphology using AS-OCT in LASIK with the WaveLight FS200 femtosecond laser versus a mechanical microkeratome. *J Refract Surg*. 2013 May;29(5):320-4.

410. Xia LK, Yu J, Chai GR, Wang D, Li Y. Comparison of the femtosecond laser and mechanical microkeratome for flap cutting in LASIK. *Int J Ophthalmol*. 2015 Aug 18;8(4):784-90.
411. Sun Q, Deng ZZ, Zhou YH, Zhang J, Peng XY. Effect of femtosecond and microkeratome flaps creation on the cornea biomechanics during laser in situ keratomileusis: one year follow-up. *Int J Ophthalmol*. 2016 Oct 18;9(10):1409-1414.
412. Karabela Y, Muftuoglu O, Kaya F. Corneal flap thickness with the Moria M2 single-use head 90 microkeratome in 72 consecutive LASIK procedures. *Clin Ophthalmol*. 2017 Mar 3;11:487-492.
413. Binder PS. Flap dimensions created with the IntraLase FS laser. *J Cataract Refract Surg*, 2004; 30:26-32-.
414. Stahl JE, Durrie DS, Schwendeman FJ, Boghossian AJ (2007). Anterior segment OCT analysis of thin IntraLase femtosecond flaps. *Journal of Refractive Surgery*, 23:555-558.
415. Hu MY, McCulley JP, Cavanagh HD, Bowman RW, Verity SM, Mootha VV, et al. Comparison of the corneal response to laser in situ keratomileusis with flap creation using the FS15 and FS30 femtosecond lasers: clinical and confocal microscopy findings. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Apr;33(4):673-81
416. Neuhann IM, Lege BA, Bauer M, Hassel JM, Hilger A, Neuhann TF. Online optical coherence pachymetry as a safety measure for laser in situ keratomileusis treatment in 1859 cases. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Aug;34(8):1273-9.
417. Pfaeffl WA, Kunze M, Zenk U, Pfaeffl MB, Schuster T, Lohmann C. Predictive factors of femtosecond laser flap thickness measured by online optical coherence pachymetry subtraction in sub-Bowman keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Nov;34(11):1872-80.
418. Sutton G, Hodge C. Accuracy and precision of LASIK flap thickness using the IntraLase femtosecond laser in 1000 consecutive cases. *J Refract Surg*. 2008 Oct;24(8):802-6
419. Pietilä J, Huhtala A, Jääskeläinen M, Jylli J, Mäkinen P, Uusitalo H. LASIK flap creation with the Ziemer femtosecond laser in 787 consecutive eyes. *J Refract Surg*. 2010 Jan;26(1):7-16.
420. Vryghem JC, Devogelaere T, Stodulka P. Efficacy, safety, and flap dimensions of a new femtosecond laser for laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Mar;36(3):442-8.
421. Prakash G, Agarwal A, Yadav A, Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, et al. A prospective randomized comparison of four femtosecond LASIK flap thicknesses. *J Refract Surg*. 2010 Jun;26(6):392-402.
422. Kim CY, Song JH, Na KS, Chung SH, Joo CK. Factors influencing corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis with a femtosecond laser. *Korean J Ophthalmol*. 2011 Feb;25(1):8-14
423. Issa A, Al Hassany U. Femtosecond laser flap parameters and visual outcomes in laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Apr;37(4):665-74.
424. Mai ZB, Liu SB, Nie XL, Sun HX, Xin BL, Tang XX. [Predictability of the corneal flap creation with the femtosecond laser in LASIK]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2012 May;48(5):390-3

425. Zhang J, Zhou YH, Tian L, Zhai CB. Comparison of Ziemer FEMTO LDV "Classic" and "Crystal Line" femtosecond laser flap quality by Fourier-domain optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol*. 2013 Oct 18;6(5):611-7.
426. Pietilä J, Huhtala A, Mäkinen P, Uusitalo H. Flap characteristics, predictability, and safety of the Ziemer FEMTO LDV femtosecond laser with the disposable suction ring for LASIK. *Eye (Lond)*. 2014 Jan;28(1):66-71.
427. Zheng Y, Zhou Y, Zhang J, Liu Q, Zhai C, Wang Y. Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 2 femtosecond lasers. *Cornea*. 2015 Mar;34(3):328-33.





ANEXOS





ANEXO I: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE FLAPS OBTENIDOS
CON MICROQUERATOMO



AUTOR	AÑO	MÉTODO	TIEMPO	QUERATOMO	N	OBJETIVO	GROSOR	DE	RANGO
Jacobs BJ ³⁸⁸	1999	sustracción	intraop	Moria LSK-One (130)	93	160	158	28	ND
Yí WM ³⁸⁹	1999	sustracción	intraop	SCMD	69	130	137,18	33,66	67,5-234
Maldonado M ²²⁴	2000	OCT	1 día, 1 mes y 3 meses	Hansatome	63	160	124,8	18,5	82-176
Vongthongsri A ³⁹⁰	2000	sustracción	intraop	Nidek MK-2000	12	160	149,58	25,61	ND
				Carriazo Barraquer	30	160	123,9	22,28	ND
				Carriazo Barraquer	13	180	167,23	24,92	ND
Choi Y ²⁶²	2000	sustracción	intraop	Innovatome	148	170	138,8	23,5	71,6-193,7
				Innovatome	120	190	148,3	25,4	80,3-211,7
Yıldırım R ³⁹¹	2000	sustracción	intraop	Hansatome	140	180	120,8	26,39	64-191
Schumer DJ ³⁹²	2001	sustracción	intraop	Nidek MK-2000 (121)	158	130	129	21,8	84-183
				Nidek MK-2000 (65)	98	160	150	29,6	96-195
					46	130	152	25	102-208
					68	160	173	26,9	99-262
Nariphaphan P ³⁹³	2001	sustracción	intraop	Nidek MK-2000 (anillo 8.5mm)	148	130	120,52	16,49	84-163
				Nidek MK-2000 (anillo 9.5mm)	32	130	122,96	18,54	84-149
				Nidek MK-2000 (anillo 8.5mm)	20	160	172,71	27,49	121-203
Srivannaboon S ³⁹⁴	2001	sustracción	intraop	Moria LSK-One (130)	151	160	161	38	ND
Spadea L ³⁹⁵	2002	sustracción	intraop	Hansatome	50	160	142,6	20,8	107-177
Uçakhan OO ⁴⁶³	2002	sustracción	intraop	SKBM	78	160	154,9	19,3	101-202
Gokmen F ²²¹	2002	confocal	3 a 12 meses postop	ACS	12	160	132,7	12,5	111-151
				Hansatome	15	180	167,4	21,4	141-209
Arbelaez MC ²⁶⁷	2002	sustracción	intraop	Nidek MK-2000	96	130	116,03	19,26	ND
				Nidek MK-2000	131	160	147,7	21,74	ND
Erie JC ²²⁰	2002	confocal	1s,1,3,6 y 12m	Hansatome	18	180	160 (mes)	28	ND

Gallitis Rp ²⁵⁶	2002	sustracción	intraop	Hansatome	16	160	118,81	19,77	83-159	
Flanagan GW ²⁶⁴	2003	sustracción	intraop	ACS	116	180	143,18	18,81	61-207	
				SKBM	1776	160	119,8	22,9	65-220	
Jackson DW ²⁶⁶	2003	sustracción	intraop	Hansatome	2652	160	160,9	24,1	81-221	
					51(OD)/ 50(OS)	140	153/134	18/25	97-187 / 79-174	
					25(OD)/ 25(OS)	160	182/163	26/29	105-220 / 105-216	
Miranda D ²⁵⁷	2003	sustracción	intraop	Hansatome	5(OD)/ 1(OS)	180	235	24	198-258	
					41	180	131	28	ND	
					SKBM	127	160	162	21	ND
					Moria Carriazo Barraquer	65	130	157	40	ND
Kezirian GM ²⁸⁷	2004	sustracción	intraop	Moria M2	257	110	134	23	ND	
				Intralase	106	130	114	14	78-155	
				Carriazo Barraquer	126	130	153	26	59-210	
				Hansatome	143	180	156	29	25-250	
				AMO Amadeus	62	130	147	24	78-191	
Solomon KD ²⁵⁰	2004	sustracción	intraop	Hansatome	207	140	134	15	92-181	
					169	160	180	35	60-246	
					194	160	129	21	53-181	
					283	180	136	25	67-212	
					13	110	165	27	108-209	
					147	130	198	26	70-253	
					140	130	146	32	59-248	
118	130	111	19	59-217						
61	145	103	15	72-131						

Giledi O ²⁶⁵	2004	sustracción	intraop		81	160	121	20	69-182
				SKBM	149	160	143	23	91-204
Javaloy J ²²²	2004	confocal	1s 1m		641	160	116,4	19,8	47-183
				Hansatome	116	180	117,3	18	67-184
				ACS	50	160	102,01	24,89	52-188
				Hansatome	20	160	133,71 (sem)/ 134,87(mes)	20,38 (sem)/ 24,88(mes)	102-165 / 98-190
				Moria M2	20	160	150,13 (sem)/ 147,61(mes)	20,42(sem)/15,44(mes)	109-189/ 119-184
Muallem MS ²⁵¹	2004	sustracción	intraop 208 pacientes		49	110	151,6(OD)/ 148,5(OS)	24(OD) / 24,3 (OS)	98-203
				Moria M2 (translación lenta)	62	110	136,2(OD) / 132,8(OS)	25,5(OD) / 23,5(OS)	82-200
				Moria M2 (translación rápida)	116	130	145,8(OD) / 139,9(OS)	25,4(OD) / 25,5(OS)	68-205
Shemesh G ³⁹⁶	2004	sustracción	intraop		44	160	128,3(1º) / 122,96(2º)	12,57(1º) / 13,30 (2º)	105-147 / 86- 140
				Chiron ACS	44	160	141,16 (1º) / 120,95 (2º)	20,11(1º) / 26,95(2º)	101-169/ 107-151
				Hansatome	44	130	127,25(1º) / 127,54(2º)	4,12(1º) / 3,7(2º)	116-134/ 119-134
				Nidek MK-2000	25	160	151,7	26,37	106-185
Güell J ²¹⁴	2005	sustracción	intraop		25	160	131,7	28,96	63-173
				Moria LSX-One	25	160	140	16,46	108-162
				Moria M2	138	160	124,1	17,4	71-171
				AMO Amadeus	112	180	142,3	19,6	115-191
				Hansatome	42	110	107	14	82-137
Choudhri SA ³⁹⁷	2005	sustracción	intraop		454	160	153,3	19	77-203
				Moria LSK-One (110)	100	130	145	17,5	ND
Duffey RJ ³⁹⁸	2005	sustracción	intraop						
Pietilä J ²⁵⁴	2005	sustracción	intraop						
Kanellopoulos ²⁵²	2005	sustracción	intraop						

Tanerl S ³⁹⁹	2006	sustraccion	intraop	Hansatome Zero compression	89	160	97	18	65-123
					128	180	111	20	61-177
Reinstein DZ ²¹⁸	2006	VHF-US	intraop	Moria LSK-One (130)	21	200	131	20	89-162
Talamo JH ²⁵³	2006	sustracción	intraop	Intralase	36	160	161/166	30,3	106-228
				Moria LSK-One (130)	99	110	119	12	82-149
Aslanides IM ⁴⁰⁰	2007	sustraccion	intraop	Moria M2	100	160	130	19	71-186
Javaloy J ²²³	2007	confocal	1m, 3m	Moria M2	135	130	142	24	82-203
				Moria M2	104	90	109/103	18/15	65-151
Li Y ²³²	2007	US/OCT	1d, 1s	Intralase	20	120	129,35/130.14	3,43/1,70	ND
				Moria M2 (130)	20	160	148/149,08	16,74/14,03	ND
				Intralase	8	120	160(US) / 156(OCT)	19 (US) / 11(OCT)	136-190/ 136-167
					7	110	140(US) / 145(OCT)	11(US) / 9(OCT)	122-158/ 132-154
	2007	US/OCT	1d, 1s, 3m, 6m	Hansatome	24	180	131(US) / 143(OCT)	17(US) / 14(OCT)	98-163/ 119-177
Patel SV ⁴⁰¹	2007	confocal	1 mes	Intralase	21	120	143	16	110-172
				Hansatome	21	180	138	22	96-181
Huhtala A ⁴⁰²	2007	sustraccion	intraop	Moria M2 (90)	300	120	115,4	12,5	73-147
PePOSE JS ⁴⁰³	2007	sustracción	intraop	Zyoptix XP	41	120	126,54	14,6	103-169
				Zyoptix XP	34	140	143,74	15	110-172
				Hansatome	41	160	128,9	20,4	74-171
				Hansatome	34	180	143,32	21	111-184
Ho T ⁴⁰⁴	2007	sustraccion	intraop	Zyoptix XP	62/62	120	115,34(1 ⁹) / 110,55(2 ⁹)	16,34(1 ⁹) / 14,34(2 ⁹)	ND
Alió JL ²¹⁷	2008	VHF-US	3 meses	Moria M2	22	110	117,5	7,8	101-131

Cheng ZY ²⁵⁵	2008	sustraccion	intraop	Carriazo-Pendular	22	110	118,08	8,34	106-139
				Intralase FS30	22	110	115,95	6,22	101-126
				Moria M2 (130)	28	160	155,07	12,69	ND
				Moria M2 (90)	28	110	112	11,31	ND
Kymionis GD ⁴⁰⁵	2009	sustraccion	intraop	Carriazo-Pendular	26	90	79,88	6,94	70-93
Rosa AM ²¹³	2009	sustraccion	intraop (G4 20 min desp)	Hansatome Zero compression	20	160	149,1	24,9	101,9-197,7
				Zyoptix XP	20	120	124,7	23,8	67,5-160,5
				Intralase FS60	20	120	143,1	18,4	107,2-172,5
				Intralase FS60 (20 minutos)	20	120	115,5	12,5	91,6-147,8
Hsu SY ²⁷⁴	2009	sustraccion	intraop	MK-2000	160	130	134(OD) / 112,3 (OS)	16,5 (OD) / 14,4(OS)	ND
Yu ZQ ²⁴⁶	2010	OCT	1h,1d,1s,1 y 3m	Moria M2	155	90	129,16	12,1	ND
				Visumax	82	100	112,69	5,12	ND
Chen HJ ²⁵⁵	2010	OCT	1d	Moria One Use-plus	82	90	114,7(OD) / 109,4 (OS)	10,1(OD) / 11,0 (OS)	89-141/ 81-145
				Moria M2 (90)	54	90	155,6(OD)/151,6(OS)	14,8(OD)/ 12,5(OS)	114-183/ 130-178
Zhang QW ²⁵⁸	2010	OCT	1 semana	Moria M2 (90)	52		119,23	15,65	ND
				Moria M2 (110)	58		140,42	12,26	ND
				Moria M2 (130)	64		165,92	17	ND
Paschalis E ²⁶⁸	2011	US/Scheimpflug		Rondo MK	360	130	120(OD)/ 106(OS)	19(OD)/ 17(OS)	68-158/ 70-147
Paschalis E ⁴⁰⁶	2011	sustraccion	intraop	Carriazo-Pendular	263	130	125(OD)/ 112(OS)	22(OD)/ 21(OS)	74-187/ 61-190
Zhou Y ²⁰⁹	2011	OCT	1 mes	Intralase FS60	72	110	110,72	3,75	99,25-119,5
				Moria M2 (110)	72	130	134	3,38	124,5-144,75
Du S ⁶⁰⁷	2011	sustraccion	intraop	Moria One Use-plus SBK	60		97,5(OD)/ 96,73(OS)	11,39(OD) / 10,45(OS)	77-125/ 74-115

Ahn H ²¹⁰	2011	OCT	2 meses	Moria M2 (90)	60	128,03(OD)/ 123,4(OS)	12,03(OD) / 12,38(OS)	105-156/ 92-147
				Moria M2 (110)	60	140,53(OD)/ 135,23(OS)	15,14(OD) / 18,03(OS)	116-173/ 102-170
				Intralase FS60	50	130,3	13,2	ND
				Visumax	40	133,9	13,9	ND
				Ziemer LDV	64	105,8	8,2	ND
				Moria M2 (130)	52	126	19,9	ND
Yao P ²⁴⁷	2011	OCT	1s, 1m, 6m	Visumax	25	114,24(s)/ 115,82(m)/ 100,16(3m)	6,93(s)/ 11,21(m)/ 7,87(3m)	ND
				Moria M3	38	127,97(s)/ 126,42(m)/ 112,18(3m)	7,57(s)/ 11,25(m)/ 5,39(3m)	ND
Rocha KM ⁴⁰⁸	2011	US / OCT	2 semanas	Amadeus 2	58	107,2 (US) / 111,7(OCT)	14(US) / 11(OCT)	95-136
Zhou Y ²⁰⁹	2012	OCT	1 semana	Ziemer LDV	72	103,95	6,11	ND
				Moria M2 (110)	72	110,78	14,86	ND
Zhang XX ²⁶⁰	2012	OCT	1 mes	Ziemer LDV	24	107,43	4,7	ND
				Hansatome	26	125,9	17,5	ND
Sun L ²⁴⁸	2012	US / OCT	intraop, 1 sem y 1 mes.	Amadeus 2	34	145/ 143	13,9/ 5,32	96,5-160/ 130-158/ 132-155
Shetty R ²⁸⁸	2012	OCT portatil	intraop	FS200	72	102,84	3,16	99-105
				Hansatome	72	131,33	10,27	110-141
Kanellopoulos AJ ²⁹⁶	2013	HF-UBM	2 a 10 años tras cirugía	Moria M2	42	138,83	12,38	114-159
				Intralase FS60	28	128,46	5,72	119-137
				FS200	40	122	5,64	94-135
Zhang Y ⁴⁰⁹	2013	OCT	1 semana	FS200	72	105,53	5,86	ND





ANEXO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE FLAPS OBTENIDOS
CON LASER FEMTOSEGUNDO



AUTOR	AÑO	MÉTODO	TIEMPO	QUERATOMO	N	OBJETIVO	GROSOR	DE	RANGO
Kezirian GM ²⁸⁷	2004	sustracción	intraop	Intralase	106	130	114	14	78-155
				Carriazo Barraquer	126	130	153	26	59-210
				Hansatome	143	180	156	29	25-250
Binder PS ⁴¹³	2004	sustracción	intraop	Intralase	34	110	125	12	94-154
					22	120	122,4	11,9	103-148
					21	130	128,7	16,6	90-157
Talamo JH ²⁵³	2006	sustracción	intraop	Intralase	99	110	119	12	82-149
				Moria LSK-One (130)	100	160	130	19	71-186
				Moria M2	135	130	142	24	82-203
Sthal JE ⁴¹⁴	2007	OCT	1 mes	Intralase FS60	25	110	112	5	87-118
Hu MY ⁴¹⁵	2007	confocal	3 meses	Intralase FS30	15	115-125	dif con objetivo	16,8 +/- 11,1	ND
				Intralase FS15	15	115-120	dif con objetivo	13,9 +/- 7,1	ND
LI Y ²³²	2007	US/OCT	1d, 1s	Intralase	8	120	160(US) / 156(OCT)	19 (US) / 11(OCT)	136-190 / 136-167
					7	110	140(US) / 145(OCT)	11(US) / 9(OCT)	122-158 / 132-154
					24	180	131(US) / 143(OCT)	17(US) / 14(OCT)	98-163 / 119-177
Javaloy J ²²³	2007	confocal	1m, 3m	Hansatome	12	160	116(US) / 125(OCT)	10(US) / 12(OCT)	102-134 / 101-141
					20	120	129,35 / 130.14	3,43 / 1,70	ND
					20	160	148 / 149,08	16,74 / 14,03	ND
Patel SV ⁴⁰¹	2007	confocal	1 mes	Intralase	21	120	143	16	110-172
				Hansatome	21	180	138	22	96-181
Alió JL ²¹⁷	2008	VHF-US	1 mes	Moria M2	22	110	117,5	7,8	101-131
				Carriazo-Pendular	22	110	118,08	8,34	106-139
				Intralase FS30	22	110	115,95	6,22	101-126
Neuhann IM ⁴¹⁶	2008	OCP	intraop	Hansatome	1253	160	121,4	19,1	64-184

Kim CY ⁴²²	2011	OCT	1 semana	Intralase FS60	19	110	115,21	4,98	104-128
					7	120	121,9	5,79	109-130
					9	130	134,38	5,04	123-147
Yao P ²⁴⁷	2011	OCT	1s, 1m, 6m	Visumax	25	100	114,24(s)/ 115,82(m)/ 100,16(3m)	6,93(s)/ 11,21(m)/ 7,87(3m)	ND
					38	110	127,97(s)/ 126,42(m)/ 112,18(3m)	7,57(s)/ 11,25(m)/ 5,39(3m)	ND
Issa A ⁴²³	2011	sustraccion	intraop	Visumax	52	80	91,35	12,26	63-118
					8	90	98,5	14,39	65-107
					53	100	109,94	13,43	80-140
					23	110	112,7	7,45	100-127
					55	120	123,82	9,64	106-144
Murakami Y ²³⁰	2011	US/OCT	intraop / 1 año	Intralase FS15	18	120	112,6(US)/ 108,7(OCT)	19,3(US)/ 4,5(OCT)	68-151(US)/ 103-124(OCT)
				Hansatome	18	160	126,6(US)/ 144,5(OCT)	16,6(US)/ 10,5(OCT)	101-164(US)/ 125- 165(OCT)
Zhou Y ²⁵⁹	2012	OCT	1 semana	Ziemer LDV	72	110	103,95	6,11	ND
				Moria M2 (110)	72	110	110,78	14,86	ND
Zhang XX ²⁶⁰	2012	OCT	1 mes	Ziemer LDV	24	110	107,43	4,7	ND
				Hansatome	26	160	125,9	17,5	ND
Shetty R ²⁸⁸	2012	OCT portátil	intraop	FS200	72	100	102,84	3,16	99-105
				Hansatome	72	120	131,33	10,27	110-141
Mai ZB ⁴²⁴	2012	?	?	Ziemer LDV	208	110	104,81	3,09	ND
					52	90	95,12	7,65	ND
Kanellopoulos AJ ²⁹⁶	2013	HF-UBM	2 a 10 años tras cirugía	Moria M2	42	130	138,83	12,38	114-159
				Intralase FS60	28	120	128,46	5,72	119-137
				FS200	40	120	122	5,64	94-135

Cummings A ³⁶⁴	2013	PAQ opt/OCT	1d o 6s.	FS200	431	120	120,23	13,94	73-176
Zhang Y ⁴⁰⁹	2013	OCT	1 semana	FS200	72	110	105,53	5,86	ND
Lim DH ³⁷⁴	2013	OCT	1 semana, 1 mes	Moria M2 (90) Visumax	50 36	110 120	132,96 123,97/ 122,93	13,91 3,16/ 3,55	ND 114-135/ 107-131
Zhang J ²¹¹	2013	OCT	1 semana	Intralase FS60	36	80	84,94/ 83,46	3,80/ 3,50	76-94/ 73-95
Zhang J ⁴²⁵	2013	OCT	1 semana	Femto LDV Ziemer LDV crystal line	408 100	110 110	109,34 103,91	7,57 6,07	ND ND
Zhai CB ²⁶¹	2013	OCT	1 mes	Ziemer LDV classic Intralase FS60	100 42	110 110	102,49 107,65	2,68 5,09	ND 104-120
Kymionis GD ³⁶³	2013	OCT	1 mes	Moria One Use-plus SBK	28	110	114	8	98-130
Zhang J ³⁴⁷	2014	sustraccion	intraop	Moria M2 (90) FS200	40 50	110 105	118 102,98	13 6,33	94-156 91-114
Pietilä J ⁴²⁶	2014	sustraccion	intraop	FS200	60	110	114,0(OD)/ 111,4(OS)	6,6(OD)/ 7,6(OS)	98-126/ 98-122
Pietilä J ²⁸⁹	2014	sustraccion	intraop	Moria One Use-plus SBK	60	110	110,6(OD)/ 108,2(OS)	7,4(OD)/ 6,1(OS)	97-125/ 98-123
Pajic B ²⁴⁹	2014	OCF / Confocal	intraop / mes	Ziemer LDV Amadeus 2	342 44	90 ND	89,6 114,2	2 7,6	84-97 ND
Rocha KM ²⁴	2014	OCT	1sem / 1mes / 3m / 9m	Intralase FS60	44	ND	139,31	4,5	ND
Yu CQ ²³¹	2014	OCT	1 mes	FS200	40	110	107,75/ 113,28/ 114,88/ 114,71	4,03/ 3,95/ 4,37/ 4,28	ND
Xia LK ⁴¹⁰	2015	OCT	6m	Intralase FS60	40	110	106,78/ 108,38/ 109,78/ 109,84	3,94/ 3,67/ 5,63/ 4,76	ND
				IFS-150	60	105	105,4	3,9	ND
				Moria M2	60	105	103,9	4,8	ND
					120	140	148,36	21,24	127-161

Zheng Y ⁴²⁷	2015	OCT	1 semana	Visumax FS200	120	110	113,05	5,89	107-116
					200	110	105,4	3,4	ND
					200	110	110,8	3,9	ND
Sun Q ⁴¹¹	2016	OCT	1 semana	Ziemer LDV	50	110	108,9	5	ND
				Moria M2 (110)	50	110	116,7	12,9	ND
				FS200	200	110	105,39	4,5	ND
Liu Q ³⁴⁹	2016	OCT	1 semana	Intralase FS60	200	110	109,15	11,59	ND
				Visumax	30	100	100,12	16,1	81-122
Torky MA ³⁴⁶	2017	sustraccion	intraop	Moria M2 (90)	30	120	104,6	20,1	62-155







**ANEXO III: RELACIÓN DE COMUNICACIONES Y
PUBLICACIONES RELATIVAS A LA TESIS DOCTORAL**



Comunicaciones a congresos:

- “Medida de la densidad óptica del estroma corneal. Seguimiento tras femto LASIK miópico. Un estudio piloto.” Comunicación oral en el 32º Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva (SECOIR). Oviedo. 24-27 mayo 2017
- “Visual acuity and optical density after myopic femto-LASIK: a comparison of three devices.” Comunicación poster en el XXXV Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgery (ESCRS). Lisboa. 7-10 octubre 2017.
- “Visual outcomes and flap thickness in myopic femto-LASIK: a comparison of three devices.” Comunicación oral en el XXXV Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgery (ESCRS). Lisboa. 7-10 octubre 2017.
- “A comparison of three different femtosecond lasers: visual acuity and optical density evolution during follow-up”. Comunicación poster en el International Society of Refractive Surgery (ISRS) Annual Meeting. American Academy of Ophthalmology- Refractive Surgery Subspecialty Day. Nueva Orleans. 10 noviembre 2017.

Distinciones:

- XXXV Congress of the ESCRS Trainee Bursary.

Publicaciones científicas:

- “Intralase iFS-150 kHz versus LenSx: Comparison of the evolution of visual acuity, flap thickness and stromal optical density.” *Cornea*. 2018





ANEXO IV: COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Jesús Íñigo Martínez, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA REGIONAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID (CEIC-R)**

CERTIFICA

Que ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

CÓDIGO: 216/03

VERSIÓN: 2.0 Mayo 2016

TÍTULO: *Estudio de calidad visual y morfometría corneal posoperatoria asociada al flap corneal obtenido con Femtolasik con cono de aplanación plano vs cono de aplanación curvo.*

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE Y C. INFORMADO: 2.1 de 1 de junio de 2016

PROMOTOR: Abbott Medical Optics Spain S.L. / Universidad Europea de Madrid

y considera que :

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica y las normas que la desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

1. César Villa Collar / Catedrático de Óptica y Optometría / Universidad Europea de Madrid
2. Miguel Teus Güzala / Catedrático de Oftalmología y director médico en Clínica Novo visión
3. Carmen Bouza Miguens/ Doctoranda en Universidad Europea de Madrid

Lo que firmo en Madrid, a 7 de junio de 2016



Fdo: Dr. Jesús Íñigo Martínez
SECRETARIO DEL CEIC-R

El Promotor deberá enviar el informe anual sobre la marcha del estudio así como la declaración de finalización, el resumen con los resultados finales y las publicaciones científicas derivadas del mismo.

C.P.

E.C.: 07-16

CÓDIGO: 216/03

VERSIÓN: 2.0 Mayo 2016

TÍTULO: Estudio de calidad visual y morfometría corneal posoperatoria asociada al flap corneal obtenido con Femtolasik con cono de aplanación plano vs cono de aplanación curvo.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE Y C. INFORMADO: 2.1 de 1 de junio de 2016

PROMOTOR: Abbott Medical Optics Spain S.L. / Universidad Europea de Madrid

D. Jesús Iñigo Martínez, SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA REGIONAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID (CEIC-R),

HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día 6 de junio de 2016, acta **06/2016** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

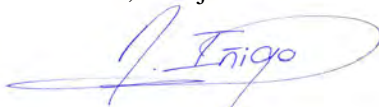
3º El CEIC-R, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95).

4º La composición actual del CEIC-R es la siguiente:

- D. Eduardo Fernández-Cruz Pérez (Presidente) (Inmunología Clínica - CEIC H. Gregorio Marañón)
- D. Javier Álvarez-Coca González (Pediatría - H. I. del Niño Jesús)
- D. Juan de Dios García Díaz (Medicina Interna - CEIC H. Príncipe de Asturias) (Vicepresidente)
- D^a. Sonia Soto Díaz (Medicina Familiar y Comunitaria - CEIC H. Ramón y Cajal)
- D^a. Almudena Castro Conde (Cardiología - CEIC H. La Paz)
- D. José Domingo García Labajo (Medicina Intensiva – CEIC H. Rúber Internacional)
- D^a Cristina Avendaño Solá (Farmacología Clínica - CEIC H. Puerta de Hierro)
- D. Alberto Marcos Dolado (Neurología - CEIC H. Clínico San Carlos)
- D^a M^a Concepción Cepeda González (Medicina Interna - CEIC H. de Móstoles)
- D. Juan Carlos Cámara Vicario (Oncología Médica - CEIC Fund. Hospital Alcorcón)
- D. Miguel Cervero Jiménez (Medicina Interna - CEIC H. Severo Ochoa de Leganés)
- D^a M^a Ángeles Cruz Martos (Farmacéutica de Atención Primaria - CEIC H. de Fuenlabrada)
- D. Jesús Peláez Fernández (Medicina Intensiva – CEIC HM Hospitales)
- D. Francisco Javier Bécades Martínez (Farmacia Hospitalaria – Fund. Jiménez Díaz)
- D^a María del Carmen Sarabia Clemente (DUE – CEIC H. Central de la Defensa)
- D^a Amparo Gil López-Oliva (Farmacología Clínica)
- D^a Carmen Aguado Menéndez (Farmacéutica)
- D. Miguel Ángel Ramiro Avilés (Licenciado en Derecho - CEIC H. U. de Getafe)
- D. Igor Pinedo García (Licenciado en Derecho)
- D. Jesús Iñigo Martínez (Medicina Preventiva y Salud Pública) (Secretario)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Madrid, 7 de junio de 2016



Fdo: Dr. Jesús Iñigo Martínez
SECRETARIO DEL CEIC-R