

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **RODRÍGUEZ PÉREZ, MARÍA ISABEL**
D.N.I./PASAPORTE: ****779T

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D325 DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**
DEPARTAMENTO DE: **CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

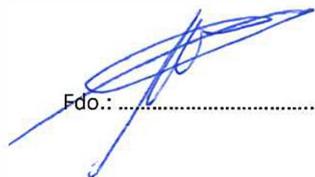
En el día de hoy 13/09/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de MIGUEL ÁNGEL TESUS GUEZALA // JUAN GROS OTERO.

Sobre el siguiente tema: *SEGURIDAD, EFICACIA Y PREDICTIBILIDAD EN CIGURÍA CON LÁSER EXCIMER: LASIK MECÁNICO, LASIK FEMTOSEGUNDO Y LASEK*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL⁶ de (**no apto, aprobado, notable y sobresaliente**): Sobresaliente

Alcalá de Henares, 13 de Septiembre de 2017

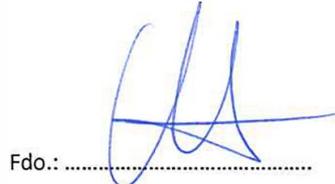
EL PRESIDENTE

Fdo.: 

EL SECRETARIO

Fdo.: 

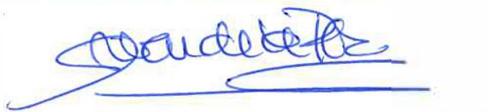
EL VOCAL

Fdo.: 

Con fecha 4 de octubre de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



FIRMA DEL ALUMNO,


Fdo.:

⁶ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 4 de octubre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *RODRÍGUEZ PÉREZ, MARÍA ISABEL*, el día 13 de septiembre de 2017, titulada *SEGURIDAD, EFICACIA Y PREDICTIBILIDAD EN CIGURÍA CON LÁSER EXCIMER: LASIK MECÁNICO, LASIK FEMTOSEGUNDO Y LASEK*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 10 de octubre de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: RODRÍGUEZ PÉREZ, MARÍA ISABEL

Secretario del Tribunal: MARÍA CONSUELO PÉREZ RICO.

Directores de Tesis: MIGUEL ÁNGEL TEUS GUEZALA // JUAN GROS OTERO



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



**Programa de Doctorado en
Ciencias de la Salud**

**SEGURIDAD, EFICACIA Y PREDICTIBILIDAD EN
CIRUGÍA CON LÁSER EXCIMER: LASIK
MECÁNICO, LASIK DE FEMTOSEGUNDO Y
LASEK**

Tesis doctoral presentada por

MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ PÉREZ

2017



**Programa de Doctorado en
Ciencias de la Salud**

**SEGURIDAD, EFICACIA Y PREDICTIBILIDAD EN
CIRUGÍA CON LÁSER EXCIMER: LASIK
MECÁNICO, LASIK DE FEMTOSEGUNDO Y
LASEK**

Tesis doctoral presentada por

MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ PÉREZ

Director:

PROF. MIGUEL ÁNGEL TEUS GUEZALA

Co-director:

DR. JUAN GROS OTERO

Alcalá de Henares, 2017

D. MIGUEL ÁNGEL TEUS GUEZALA, Catedrático de Universidad del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Y

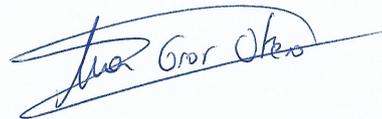
D. JUAN GROS OTERO, Facultativo Especialista de Área del Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Como Directores de la presente Tesis Doctoral,

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "SEGURIDAD, EFICACIA Y PREDICTIBILIDAD EN CIRUGÍA CON LÁSER EXCIMER: LASIK MECÁNICO, LASIK FEMTOSEGUNDO Y LASEK" realizado por **Dña. María Isabel Rodríguez Pérez**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a tres de abril de dos mil diecisiete.



D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **Dña. María Isabel Rodríguez Pérez** titulado "SEGURIDAD, EFICACIA Y PREDICTIBILIDAD EN CIRUGÍA CON LÁSER EXCIMER: LASIK MECÁNICO, LASIK FEMTOSEGUNDO Y LASEK" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a tres de abril de dos mil diecisiete.



A

*la memoria de mi abuelo Luis Pérez Herrero, farmacéutico,
estudioso de nuestro pasado y sabio consejero, que con su
ejemplo logró toda mi admiración y respeto, y que ha
iluminado mis noches oscuras durante este proyecto.*

*A mis queridos Marta, Marina, Teresa, Enrique y Beatriz, para que nunca dejen de luchar
para alcanzar sus sueños.*

A todos los niños con TDAH que se superan cada día con enorme esfuerzo.

*“Mientras las cosas son realmente esperanzadoras, la esperanza es un nuevo
halago vulgar: solo cuando todo es desesperado la esperanza empieza a ser completamente
una fuerza.”*

Gilbert Keith Chesterton

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento profundo al Prof. Miguel Teus, a quien la fortuna cruzó en mi camino; gracias a todo tu apoyo y tu motivación conseguiste despertar en mí nuevas inquietudes y el amor por la excelencia en toda labor. El buen profesor permanece en la memoria de miles de personas para el resto de sus días y así permanecerás en la mía.

Gracias al Dr. Juan Gros, mi co-director, porque sin tu ayuda hubiera sido imposible escribir esta tesis. Gracias por el rigor en todos tus consejos, pero sobre todo, gracias por tu disponibilidad, porque quienes nos dedican su tiempo, nos están regalando algo que nunca recuperarán.

Gracias a mi familia, tan grande y tan divertida. En primer lugar a mis padres, por permitirme crecer en un hogar tan lleno de amor. Gracias por vuestra generosidad sin límites; es imposible devolveros tanto que me habéis dado. A mis hermanas, por preocuparse por mí, especialmente a Almudena, por cuidarme tanto y a Men, por tu ayuda con los últimos retoques de este trabajo. A mis sobrinos, a los que adoro; conseguís que los días cobren más brillo cuando estoy con vosotros.

Gracias a todos los compañeros de la clínica Novovisión, Alberto Rodero, Susana Chumilla, Olga Prieto, etc., con los que comparto tantos momentos y con los que es un placer estar trabajando desde hace tanto tiempo, especialmente a la Dra. Montse García, por toda tu ayuda y por lo que me has enseñado, por tu generosidad y el optimismo que transmites siempre.

Gracias a todos los compañeros de Sanitas que me han acompañado en estos años de tanto trabajo, especialmente a José Andrés Redondo, porque sabe todo lo que ha sufrido mi espalda y con tanta profesionalidad la ha cuidado.

Gracias a los antiguos compañeros de Vissum, algunos también amigos, con los que viví una etapa profesional que nunca olvidaré, porque fue donde todo este proyecto se fraguó.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
1. LA CIRUGÍA REFRACTIVA	3
1.1 Técnicas esclerales	3
1.2 Técnicas intraoculares	4
1.2.1 Procedimientos cristalinos	4
1.2.2 Lentes fáquicas	5
1.2.3 Bioptics y cirugía refractiva ajustada	6
1.3 Técnicas corneales	7
1.3.1 Técnicas no sustractivas-no aditivas	7
1.3.1.1 Técnica incisional	7
1.3.1.2 Termoqueratoplastia	8
1.3.2 Técnicas aditivas	9
1.3.2.1 Queratomileusis	9
1.3.2.2 Epiqueratofaquia	10
1.3.2.3 Implantes intraestromales	10
1.3.3 Técnicas sustractivas	11
1.3.3.1 Queratectomía automatizada lamelar (ALK)	11
1.3.3.2 Procedimientos basados en el láser excimer	12
2. PROPIEDADES Y COMPORTAMIENTOS DE LA CÓRNEA	12
2.1 Anatomía corneal	12
2.2 Propiedades biomecánicas: histéresis y resistencia corneal	16
2.3. Estudio preoperatorio de la córnea sospechosa	17
2.3.1 Grosor corneal central	19
2.3.2 Topografía y Tomografía corneal	20
2.3.3 Modelos predictivos	22
3. CIRUGÍA REFRACTIVA LÁSER	25
3.1 Láser excimer	25
3.2 Patrones de tallado corneal	29
3.3 Respuesta celular y molecular tras la ablación	33
3.4 Láser de femtosegundo	36
3.5 Influencia de la edad en los resultados	41
3.6 Formas de medir los resultados refractivos	42
3.6.1 Estandarización de medidas de la agudeza visual	42
3.6.2 Medición de los resultados de la cirugía refractiva	44
4. TÉCNICAS DE ABLACIÓN CORNEAL CON LÁSER EXCIMER	45
4.1 Técnicas de cirugía de superficie corneal	45
4.1.1 Queratectomía subepitelial asistida por láser excimer (LASEK)	45
4.1.1.1 Técnica quirúrgica	46
4.1.1.2 Complicaciones: haze corneal	47

4.1.1.3.	Mitomicina C en ablación de superficie -----	49
4.1.2.	Otras técnicas de superficie corneal-----	53
4.1.2.1	Queratectomía fotorrefractiva (PRK) -----	53
4.1.2.2	Epipolis-láser in situ queratomileusis (EPILASIK)-----	56
4.2	Queratomileusis in situ con láser excimer (LASIK)-----	58
4.2.1	LASIK con microqueratomo mecánico-----	58
4.2.2	LASIK con láser de femtosegundo-----	61
4.2.3	Diferencias entre LASIK mecánico y de femtosegundo -----	63
4.2.4	Complicaciones en cirugía LASIK-----	64
4.3	Diferencias entre LASEK y LASIK -----	72
4.4	Nuevas técnicas de cirugía con láser (ReLEx) -----	74
4.5	Resultados de la cirugía láser -----	79
4.5.1	Resultados del LASEK para la corrección de miopía -----	79
4.5.2	Resultados del LASIK para la corrección de miopía -----	83

HIPÓTESIS -----	93
------------------------	-----------

OBJETIVOS -----	97
------------------------	-----------

MATERIAL Y MÉTODOS -----	101
---------------------------------	------------

1. POBLACIÓN MUESTRAL -----	101
------------------------------------	------------

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN -----	101
--	------------

2.1	Criterios de inclusión -----	101
-----	------------------------------	-----

2.2	Criterios de exclusión-----	102
-----	-----------------------------	-----

3. METODOLOGÍA DE ESTUDIO -----	102
--	------------

3.1	Recogida de datos -----	102
-----	-------------------------	-----

3.2	Examen preoperatorio -----	103
-----	----------------------------	-----

4. DISPOSITIVOS LÁSER EXCIMER, DE FEMTOSEGUNDO Y MICROQUERATOMO: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS -----	104
--	------------

i.	Plataformas láser excimer: características técnicas-----	104
----	--	-----

ii.	Microqueratomo y plataformas láser de femtosegundo para la creación del flap corneal: características técnicas-----	105
-----	--	-----

4.1	Procedimientos realizados -----	107
-----	---------------------------------	-----

i.	Técnica LASEK -----	108
----	---------------------	-----

ii.	Técnica LASIK con microqueratomo mecánico -----	110
-----	---	-----

iii.	Técnica LASIK con láser de femtosegundo -----	111
------	---	-----

4.2.	Seguimiento postoperatorio-----	112
------	---------------------------------	-----

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO GENERAL -----	113
--	------------

6. DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO: MUESTRA, SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS --	113
--	------------

6.1	Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASEK empleando tres plataformas láser excimer diferentes para la corrección de la miopía-----	113
6.2	Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASIK para la corrección de la miopía con un único láser excimer, pero empleando tres láseres de femtosegundo diferentes y un microqueratomo mecánico para la obtención del flap corneal -----	114

RESULTADOS----- 119

1.	Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASEK empleando tres plataformas láser excimer diferentes para la corrección de la miopía-----	119
2.	Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASIK para la corrección de la miopía con un único láser excimer, pero empleando tres láseres de femtosegundo diferentes y un microqueratomo mecánico para la obtención del flap corneal -----	129

DISCUSIÓN----- 141

1.	Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASEK empleando tres plataformas láser excimer diferentes para la corrección de la miopía-----	141
2.	Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASIK para la corrección de la miopía con un único láser excimer, pero empleando tres láseres de femtosegundo diferentes y un microqueratomo mecánico para la obtención del flap corneal -----	157

CONCLUSIONES----- 185

BIBLIOGRAFÍA----- 189

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

INTRODUCCIÓN

TABLA 1. Diferencias técnicas entre láser excimer y de femtosegundo.

TABLA 2. Escala de visión logMAR y sus correspondencias.

TABLA 3. Fórmula para el cálculo de los Índices de Seguridad y Eficacia.

RESULTADOS

TABLA 4. Datos preoperatorios de los 394 ojos tratados con LASEK divididos en tres grupos en base al láser excimer empleado para la corrección de la miopía.

FIGURA 1. Evolución de la agudeza visual sin corrección postoperatoria tras LASEK. Comparación de los resultados obtenidos con Allegretto, Esiris y Technolas.

TABLA 5. Resultados de la agudeza visual sin corrección postoperatoria al día siguiente de la cirugía, a la semana, al mes y a los 3 meses tras LASEK, empleando los láseres excimer Allegretto, Esiris y Technolas para la corrección de la miopía.

TABLA 6. Resultados visuales y refractivos a los 3 meses tras cirugía refractiva LASEK empleando los láseres excimer Allegretto, Esiris y Technolas para la corrección de la miopía.

FIGURA 2. Resultados de la agudeza visual sin corrección a los 3 meses postoperatorios tras LASEK empleando los láseres excimer Allegretto, Esiris y Technolas para la corrección de la miopía.

FIGURA 3. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección a los 3 meses tras LASEK empleando los láseres excimer Allegretto, Esiris y Technolas.

FIGURA 4. Predictibilidad ($\pm 0.5D$) de la cirugía refractiva LASEK en los 122 ojos tratados con Allegretto, 135 ojos tratados con Esiris y 137 ojos tratados con Technolas para la corrección de la miopía.

FIGURA 5. Predictibilidad ($\pm 1D$) de la cirugía refractiva LASEK en los 122 ojos tratados con Allegretto, 135 ojos tratados con Esiris y 137 ojos tratados con Technolas para la corrección de la miopía.

FIGURA 6. Correlación entre el EE preoperatorio y la refracción efectivamente corregida a los 3 meses postoperatorios tras LASEK empleando los láseres excimer Allegretto, Esiris y Technolas para la corrección de la miopía.

TABLA 7. Datos preoperatorios de los 550 ojos tratados con LASIK divididos en cuatro grupos en base al modelo de láser de femtosegundo o microqueratomo mecánico empleado para la obtención del flap corneal.

FIGURA 7. Evolución de la agudeza visual sin corrección postoperatoria tras LASIK. Comparación de los resultados obtenidos con Intralase, Femto LDV, FS200 y Hansatome

TABLA 8. Resultados de la agudeza visual sin corrección postoperatoria al día siguiente de la cirugía, a la semana, al mes y a los 3 meses tras LASIK, empleando los láseres de femtosegundo Intralase, Femto LDV y FS200 y el microqueratomo Hansatome para la obtención del flap corneal.

TABLA 9. Resultados visuales y refractivos a los 3 meses tras cirugía refractiva LASIK empleando los láseres de femtosegundo Intralase, Femto LDV, FS200 y el microqueratomo Hansatome para la obtención del flap corneal.

FIGURA 8. Resultados de la agudeza visual sin corrección a los 3 meses postoperatorios tras LASIK empleando tres láseres de femtosegundo y un microqueratomo mecánico para la obtención del flap corneal.

FIGURA 9. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección a los 3 meses tras LASIK empleando los láseres de femtosegundo Intralase, Femto LDV, FS200 y el microqueratomo Hansatome para la obtención del flap corneal.

FIGURA 10. Predictibilidad ($\pm 0.5D$) de la cirugía refractiva LASIK en los 134 ojos tratados con Intralase, 112 ojos tratados con Femto LDV, 206 ojos tratados con FS200 y 98 ojos tratados con Hansatome para la corrección de la miopía.

FIGURA 11. Predictibilidad ($\pm 1D$) de la cirugía refractiva LASEK en los 134 ojos tratados con Intralase, 112 ojos tratados con Femto LDV, 206 ojos tratados con FS200 y 98 ojos tratados con Hansatome para la corrección de la miopía.

FIGURA 12. Correlación entre el EE preoperatorio y la refracción efectivamente corregida a los 3 meses postoperatorios tras LASIK empleando los láseres de femtosegundo Intralase y Femto LDV para la obtención del flap corneal.

FIGURA 13. Correlación entre el EE preoperatorio y la refracción efectivamente corregida a los 3 meses postoperatorios tras LASIK empleando el láser de femtosegundo FS200 y el microqueratomo Hansatome para la obtención del flap corneal.

DISCUSION

FIGURA 14. Imagen OCT de dos flaps a las 24h postoperatorias obtenidos con láser FS200.

ABREVIATURAS

ACE: Esclerotomía ciliar anterior
AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
AK: Queratectomía astigmática (*Astigmatic keratectomy*)
ALK: Queratectomía automatizada lamelar (*Automated Lamellar Keratectomy*)
AVcc: Agudeza visual con corrección
AVsc: Agudeza visual sin corrección
BSS: Solución salina balanceada (*Balanced Saline Solution*)
CRA: Cirugía refractiva ajustable
CTK: Queratopatía central tóxica (*Central Toxic Keratopathy*)
D: Dioptrías
DLK: Queratitis lamelar difusa (*Disfusse Lamellar Keratitis*)
EE: Equivalente esférico
EF: Espesor del flap
ERSS: Sistema de calificación de riesgo de ectasia (*Ectasia Risk Scoring System*)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA: Food and Drugs Administration
FLEX: Queratomileusis intraestromal con femtosegundo (*Femtosecond Lenticule Extraction*)
FRC: Factor de resistencia corneal
GCC: Grosor corneal central
HC: Histéresis corneal
HOAs: Aberraciones de alto orden (*Higher Order Aberrations*)
ICRS: Segmentos de anillo corneales intraestromales (*Intrastronal Corneal Ring Segments*)
IL-1: Interleukina 1
LASEK: Queratectomía subepitelial asistida por láser excimer (*Laser-assisted subepithelial keratectomy*)
LASIK: Queratomileusis in situ con láser excimer (*Láser in Situ Queratomileusis*)
LIO: Lente intraocular
LIOF: Lente intraocular fáquica
LOCH: Haze de inicio tardío (*Late On-set Corneal Haze*)
LogMAR: Logaritmo del mínimo ángulo de resolución
MMC: Mitomicina C
OCT: Tomografía de coherencia óptica (*Optical Coherence Tomography*)
OBL: Capa de burbujas opaca (*Opaque Bubble Layer*)
PA: Profundidad de ablación
PIO: Presión intraocular
ReLEx: Queratomileusis intraestromal (*Refractive Lenticule Extraction*)
RMS: Valor cuadrático medio (*Root Mean Square*)
PRK: Queratectomía fotorrefractiva (*PhotoRefractive Keratectomy*)
PTA: Porcentaje de tejido alterado
RK: Queratotomía radial (*Radial keratectomy*)
SMILE: Queratomileusis intraestromal (*Small Incision enticule Extraction*)
TBUT: Tiempo de rotura de la lágrima (*Tear Breakup Time*)
TLSS: Síndrome de sensibilidad transitoria a luz (*Transient Ligth Sensitivity Syndrome*)
TNF α : Factor de necrosis tumoral α (*Tumor Necrosis Factor*)
TGF β : Factor transformante de crecimiento β (*Transforming Growth Factor*)

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. LA CIRUGÍA REFRACTIVA

La cirugía refractiva comprende una variada gama de procedimientos quirúrgicos que se han ido desarrollando a lo largo del tiempo en la búsqueda de técnicas cada vez más precisas para la modificación del poder dióptrico del ojo, con el fin de corregir los defectos refractivos y la dependencia de lentes de contacto o gafas.

Una correcta exploración preoperatoria es fundamental para escoger el mejor procedimiento en cada caso particular, así como saber cuales son las expectativas del paciente, para alcanzar un resultado satisfactorio tras el procedimiento; actividades laborales, deportivas, circunstancias sociales, antecedentes médicos, edad, etc., van a condicionar estos resultados¹.

Aunque algunas han quedado obsoletas, vamos a describir brevemente las mismas, tanto las iniciales como las que en la actualidad se están realizando, ya que algunas han sido precursoras de otras. Se pueden dividir en tres grandes grupos, básicamente; dos de ellos son los procedimientos extraoculares -técnicas esclerales y corneales- y el tercero son los procedimientos intraoculares.

1.1 Técnicas esclerales

Estas técnicas surgen con el fin de corregir la presbicia y su objetivo es modificar la tensión zonular mediante el debilitamiento de la esclera supraciliar.

Son dos métodos los que básicamente se han utilizado con este fin:

- Uno es la *Esclerotomía Ciliar Anterior* (ACE) que consiste en la realización de un mínimo de ocho incisiones en la esclera a la altura del cuerpo ciliar para conseguir su expansión. La efectividad de sus resultados es muy variable y parece que sólo a corto plazo, pudiendo incluso resultar peligroso, lo que ha obligado a suspender algún estudio prospectivo por sus efectos adversos².

- El segundo es la cirugía de *Expansión Escleral* mediante colocación de bandas. Éstas se comportan como una endoprótesis que, al traccionar de la esclerótica, consiguen expandir el espacio que hay entre el cuerpo ciliar y el ecuador del cristalino. Sus resultados, aunque tampoco son efectivos a largo plazo, parece que han mejorado en cuanto a seguridad, aunque no se ha podido demostrar que la mejora en agudeza visual cercana temporal se deba a la recuperación de la acomodación, si no más bien a una pseudoacomodación, al inducir una miopización por un desplazamiento anterior del cristalino^{3,4}.

1.2 Técnicas intraoculares

La introducción de la lentes intraoculares en la cirugía de cataratas permitió que esta cirugía ampliara el segmento de cirugía refractiva a procedimientos que, hasta entonces, se limitaban a la extracción del cristalino esclerosado. De igual forma, aparecieron otros tipos de lentes que no precisaban de cirugía de cristalino (lentes fáquicas) y técnicas que combinaban procedimientos sobre el cristalino y sobre la córnea (bioptics).

1.2.1 Procedimientos cristalinianos

Estos procedimientos, en la actualidad, están indicados cuando no existen otras alternativas refractivas para el paciente -paquimetría inferior al límite de seguridad, córneas demasiado planas, defectos de refracción extremos, edad, etc.-, o bien cuando presenten patología cristaliniana acompañante^{5,6}. Están descritos los riesgos propios de la cirugía intraocular, como son la endoftalmitis infecciosa, el desprendimientos de retina o la hemorragia coroidea^{7,8,9}, pero son una alternativa, hoy en día, gracias a que la industria dispone de lentes intraoculares (LIO) con un amplio rango de dioptrías y diseños ópticos, permitiendo tratar miopía, hipermetropía, astigmatismo y presbicia.

Los modelos de LIO disponibles en la actualidad son, básicamente, de cuatro tipos:

- las lentes *monofocales*, diseñadas para corregir miopía e hipermetropía y sin prestaciones para la visión intermedia/cercana

- las lentes *multifocales*, que tienen la ventaja de permitir al paciente mantener una buena visión para distancias lejos/cerca/intermedio.

- las lentes *acomodativas*, con la misma prestación que las anteriores, aunque por un mecanismo diferente, por el que gracias a una óptica biconvexa y unos hápticos con bisagra, le confieren la capacidad, teórica, de realizar un movimiento anteroposterior para la acomodación.

- las lentes *tóricas*, diseñadas para corregir astigmatismo, que pueden combinarse con los modelos anteriores.

- las lentes *fotoajustables*, que mediante la luz consiguen modificar su forma y se utilizan tanto para miopía, hipermetropía y astigmatismo.

El criterio de elección de la lente debe ser consensuado entre médico y paciente, buscando las expectativas visuales que este último tiene, la dependencia o no del uso de ayudas ópticas que puede precisar tras la elección de la LIO a implantar y las características de la exploración del ojo a intervenir.

1.2.2 Lentes fáquicas

Este tipo de lente se empezó a implantar hace más de seis décadas¹⁰, aunque ha sido con la llegada de la cirugía microincisional y los materiales y diseños actuales, cuando se ha incrementado de forma considerable su uso para la corrección de las ametropías, abarcando un mayor rango de tratamientos que la cirugía refractiva corneal. Existen varios tipos de lentes fáquicas (LIOF) dependiendo de su posición:

- lentes de *apoyo angular*, para corregir miopía entre -4D y -20 dioptrías (D) e hipermetropía de +2D a +10D. Se han diseñado modelos plegables para su introducción con una mínima incisión e incluso modelos con asas y óptica plegable por separado, consiguiendo mejorar el mayor inconveniente de este tipo de LIOF, que es la ovalización pupilar¹¹, con óptimos resultados refractivos¹².

- lentes de *fijación iridiana*, para miopías entre -3D y -23.5D, hipermetropía de +3D a +12D, y astigmatismo. Inicialmente fueron diseñadas para ser implantadas en ojos seudofáquicos y que, con modificaciones de su diseño, actualmente tienen abovedada su cara posterior para evitar contacto con el

cristalino y facilitar el flujo del humor acuoso. Los buenos resultados en alta miopía en cuanto a predictibilidad y eficacia¹³ han animado a su utilización también en miopía moderada, encontrándose buena predictibilidad¹⁴. Su indicación para la corrección del astigmatismo también consigue resultados destacables según estudios multicéntricos¹⁵ y no tanto para la hipermetropía, que tiene indicaciones relativas¹⁶.

- lentes de *apoyo en surco ciliar*, para corregir miopía entre -3D y -25D e hipermetropía entre +2.5D y +21.5D. Según los modelos, su cara posterior cóncava le permite estar abovedada sobre la cápsula anterior, para no rozarla, o bien otros modelos, sin fijación ciliar y sin ejercer presión sobre las estructuras ciliares, se sostienen en la cámara posterior, flotando por delante de la cápsula anterior. Sus resultados, en cuanto a predictibilidad en alta miopía, inicialmente fueron variables^{17,18}, aunque actualmente los nuevos modelos han mejorado estos resultados¹⁹.

Además de los riesgos propios, ya mencionados, de la cirugía intraocular, estas técnicas conllevan una serie de riesgos propios asociados, como la inducción de astigmatismo residual relacionado con las incisiones amplias, una menor predictibilidad refractiva que con el láser excimer, problemas asociados a cámaras estrechas, como en el caso de la hipermetropía, como son el cierre angular, ovalización pupilar y alteraciones endoteliales²⁰⁻²³.

1.2.3 *Bioptics y cirugía refractiva ajustada*

El término *bioptics* fue acuñado a finales de los noventa por Zaldívar para describir la técnica que combinaba del implante de una LIOF de cámara posterior y cirugía con láser excimer en un segundo tiempo. Está indicada para el tratamiento de la miopía extrema y para corregir astigmatismo residual²⁴.

La *cirugía refractiva ajustable* (CRA) fue descrita por Güell y es una modificación de la anterior, que consiste en crear un colgajo corneal antes de introducir la LIOF de anclaje en iris y posteriormente realizar el tratamiento con láser excimer²⁵. Los valores tratados con bioptics oscilan entre -18.75D y -35D y entre -16D y -23D con CRA.

1.3 Técnicas corneales

Dado que el 60% del poder dióptrico total del ojo depende de la superficie anterior de la córnea y de la interfase aire-lágrima, de ahí el interés que ha suscitado el intento de modificar su estado original²⁶.

Los procedimientos queratorrefractivos actuales afectan al estroma corneal y modifican el poder dióptrico de la córnea alterando su radio de curvatura, bien aumentándolo, como en el caso de la miopía, aplanándola, o bien disminuyendo su radio de curvatura, como en el caso de la hipermetropía, consiguiendo incurvarla. Básicamente se dividen en dos grandes grupos dependiendo de si se sustrae o no tejido.

1.3.1 Técnicas no sustractivas-no aditivas

Las técnicas no sustractivas-no aditivas, a su vez, se dividen en métodos incisionales y métodos térmicos. Se realizan mediante cortes radiales o perpendiculares en la córnea para relajarla y aplanarla (cirugía incisional), o mediante aplicación de calor para incurvarla (cirugía térmica).

1.3.1.1 Técnica incisional

Las primeras intervenciones se remontan a finales del S. XIX con la realización de las primeras técnicas incisionales que llevó a cabo Hjalmar Schiøtz en 1885.

Ya en la primera mitad del S. XX los procedimientos se limitaban a realizar incisiones corneales en el intento de reducir el astigmatismo²⁷. Fue en las décadas de los treinta y cuarenta del siglo pasado cuando Sato, oftalmólogo japonés, se dio cuenta que al hacer cortes radiales en la córnea se reducía su curvatura y la miopía disminuía²⁸. Posteriormente fue intentando mejorar esta técnica mediante incisiones anteriores y posteriores, aunque las múltiples incisiones en el endotelio desencadenaban una descompensación corneal²⁹.

En la década de los setenta, Fyodorov³⁰, en la Unión Soviética, perfeccionó la técnica con el refinamiento de los cortes radiales de la superficie externa de la

córnea. De esta manera nació la *Queratotomía radial* (RK), en la que, mediante incisiones radiales al 85-95% de profundidad de la córnea y manteniendo libre un área central, se debilita la córnea periférica y paracentral, consiguiendo así aplanarla en el centro. En función de su profundidad y del número de incisiones, se consigue el efecto refractivo deseado.

Pero esta técnica, con el tiempo, ha perdido interés, debido a la escasa reproducibilidad y predictibilidad que tiene y a la inestabilidad refractiva, describiéndose una progresión en el aplanamiento corneal, lo que lleva a una hipermetropización en muchos casos³¹⁻³³.

La cirugía incisional para la corrección del astigmatismo o *Queratotomía Astigmática* (AK) es un procedimiento mediante el cual, al realizar incisiones tangenciales -o en T- siguiendo una dirección recta o arqueada y perpendiculares al eje más curvo de la córnea, se aplanan dicho eje, mientras que el eje perpendicular se incurva. Esto es debido al fenómeno de acoplamiento³⁴ y es por ello que se consiga reducir el astigmatismo, teniendo en cuenta la edad, el número de incisiones, la distancia al eje visual, la longitud y profundidad de éstas.

El índice de acoplamiento es el grado de aplanamiento del meridiano donde se realiza la incisión, dividido por el incurvamiento del meridiano contrario, que cuando es igual a 1, no modifica el equivalente esférico (EE). Si es positivo (>1) se produce una hipermetropización. Las incisiones tangenciales rectas y largas generan un acoplamiento positivo y una mayor tendencia a la hipermetropía que las arqueadas y cortas³⁴.

Actualmente es un procedimiento que se sigue realizando en cirugía de cataratas para corregir el astigmatismo residual^{35,36}.

1.3.1.2 Termoqueratoplastia

Antes de introducirse el procedimiento por láser para la corrección de la hipermetropía, ésta se trataba mediante calor. La energía térmica provoca una contracción del colágeno corneal aumentando la curvatura central y aplanando la

córnea periférica si se aplica en zona paracentral o en la periférica. Existen tres técnicas:

- La *Termoqueratoplastia intraestromal radial* se realiza con un cauterio retráctil, a una profundidad estromal del 95% y siguiendo líneas radiales. Es una técnica poco predecible y es frecuente la regresión refractiva³⁷⁻³⁹.

- La *Termoqueratoplastia láser* se utilizó en los años noventa y está basada en el laser infrarrojo en estado sólido, como el láser holmio, aplicándose con un patrón también radial intraestromal periférico mediante dispositivo portátil o mediante un sistema de emisión de haz de hendidura²⁶.

- La *Termoqueratoplastia conductiva* consiste en un procedimiento no ablativo realizado mediante una sonda que emite ondas de radiofrecuencia en el estroma profundo de la medioperiferia corneal, mediante un patrón de círculos concéntricos de entre 6-8mm, con un número de aplicaciones predeterminadas, dependiendo del efecto refractivo a conseguir. Pero resultados tanto en termoqueratoplastia láser como en termoqueratoplastia conductiva manifiestan baja predictibilidad y estabilidad refractiva⁴⁰⁻⁴³.

1.3.2. Técnicas aditivas

Con las técnicas aditivas se añade nuevo tejido (*Queratomileusis* y *Epiqueratofaquia*) o dispositivos⁴⁴ (*implantes intracorneales*) en el estroma corneal.

1.3.2.1 *Queratomileusis*

Fue Barraquer⁴⁵ en los años sesenta quien ideó la técnica de la *Queratomileusis*^{46,47}, aunque no fue hasta 1980 cuando Swinger⁴⁸ la realizó por primera vez en Estados Unidos. Esta consistía en la extracción de un lenticulo estromal completo mediante un microqueratomo, que posteriormente se congelaba y se tallaba con un torno mecánico, bien en la zona central, bien en la periférica, dependiendo del efecto refractivo deseado. Posteriormente se recolocaba en el lecho estromal residual y se suturaba. De esta manera se modificaba la curvatura corneal y la potencia refractiva. Pero esta técnica conllevaba complicaciones^{49,50}

tales como pérdida de lentículo, astigmatismo irregular, defectos de reepitelización, ectasias y perforaciones de cámara anterior.

1.3.2.2 *Epiqueratofaquia*

Con la *Epiqueratofaquia*, introducida por Kaufman, Werblin y Klyce a finales de los setenta y principio de los ochenta, se pretendieron resolver los problemas que conllevaba la queratomileusis. Consistía en tallar, igualmente, un lentículo corneal, pero en este caso de una córnea donante, previa desepitelización del ojo receptor, quedando conservada la capa de Bowman y el estroma⁵¹⁻⁵⁴, con la ventaja de poder corregir mayores defectos refractivos en miopía que la queratomileusis y de poder revertir el procedimiento. Pero la escasa seguridad y predictibilidad de los resultados refractivos⁵⁵⁻⁵⁷, así como la dificultad en la reepitelización del lentículo y la necrosis del mismo, llevaron a su abandono.

1.3.2.3 *Implantes intraestromales*

Una técnica actual consiste en el implante de dispositivos en el espesor del estroma corneal, bien con el fin de corregir defectos refractivos elevados, o para la corrección de la presbicia.

- El implante de diferentes dispositivos semicirculares (ICRS es el acrónimo en inglés), como los *Intacs* y *anillos de Ferrara*, para la corrección de ametropías consiste en introducir en la medioperiferia del espesor estromal segmentos de anillos que aplanan la córnea, previa creación de un túnel de forma manual o mediante láser de femtosegundo. Aunque no todos surten el mismo efecto de aplanación, la ventaja que presentan es la reversibilidad del procedimiento, extrayendo el segmento o reemplazándolo para ajustar los resultados, que se consiguen mediante el ajuste de los grados de arco (150°) y el grosor del mismo. A mayor grosor, más elevada es la corrección. Los resultados en miopía alcanzan resultados similares⁵⁸ a los conseguidos inicialmente con la *Queratectomía fotorrefractiva* (PRK) y la *Queratomileusis in situ con láser excimer* (LASIK). En cuanto al queratocono, su uso para la corrección de la miopía y astigmatismo que origina esta patología, permite mejorar la visión funcional en aquellos pacientes que no consiguen mejoría con gafa o lentes de contacto. Sus resultados alcanzan mejoras de la agudeza visual sin corrección (AVsc) de forma significativa, aunque

la mayoría precisan, posteriormente, corrección óptica para alcanzar la mejor agudeza visual^{59,60}. Otro uso de los anillos es el tratamiento de la ectasia corneal post-LASIK, en la que se ha visto una mejora de la AVsc y una disminución de la miopía a corto y a largo plazo y sin progresión de la ectasia^{61,62}.

- *Implantes aloplásticos*: Estos dispositivos permiten la restauración de la visión cercana mediante un efecto estenopéico. Mediante la creación de un colgajo corneal de 200 μm de espesor o de un bolsillo de unos milímetros mediante láser de femtosegundo, se coloca el implante centrado en la pupila del ojo no dominante, que al tener forma circular y con una apertura central, consigue aumentar la profundidad de foco sin modificar la potencia refractiva corneal. Se han descrito algunas complicaciones^{63,64} relacionadas como necrosis estromal, opacificación epitelial y estromal, descentramientos, vascularización, etc. Existen otros dispositivos no estenopéicos para la corrección de la visión cercana e intermedia, de implantación en ojo no dominante y con una leve repercusión en la visión de lejos, con resultados satisfactorios⁶⁵.

1.3.3. Técnicas sustractivas

Con las técnicas sustractivas se elimina parte de tejido estromal, como en el caso de la *Queratectomía automatizada lamelar* (ALK) y los procedimientos basados en láser excimer (*PRK*, *LASIK*, *Queratectomía subepitelial asistida por láser excimer –LASEK-*, *Epipolis-LASIK*).

1.3.3.1 *Queratectomía automatizada lamelar (ALK)*

La precursora del láser excimer es la *Queratectomía automatizada lamelar* (ALK), que consiste en realizar la extracción de un lentículo estromal mediante microqueratomo automático, previa creación de un colgajo lamelar plano incompleto, que queda sujeto por una bisagra y que se reposiciona sobre el lecho estromal residual. Indicada básicamente para la corrección de la miopía alta, no está exenta de complicaciones^{66,67} como la falta de predictibilidad, el astigmatismo irregular y el retardo en la recuperación visual. Su indicación en hipermetropía se desestimó debido a los resultados refractivos⁶⁸ poco precisos, describiéndose casos de miopización, inestabilidad y ectasia corneal.

1.3.3.2 *Procedimientos basados en láser excimer*

Estos procedimientos se basan en la modificación de la curvatura corneal mediante distintas técnicas realizadas con láser excimer. Abarcan dos grandes grupos, aquellos que se realizan sobre el estroma corneal anterior (*PRK, LASEK y Epipolis-LASIK*) y aquellos que se realizan en el estroma corneal medio (*LASIK*) mediante la creación de un colgajo laminar de forma mecánica, con un microqueratomo, o mediante láser de femtosegundo. Estos procedimientos serán detallados más adelante, ya que son el objeto de esta tesis.

2. PROPIEDADES Y COMPORTAMIENTO DE LA CÓRNEA

2.1 Anatomía corneal

El desarrollo embrionario de la córnea se produce por la transformación del ectodermo inducida por la vesícula cristaliniada; por la vacuolización del mesénquima, entre el ectodermo superficial y la cara anterior del iris y cristalino, se forma la cámara anterior, y parte de ese mesénquima dará lugar a la capa Bowman, el estroma corneal, membrana de Descemet y endotelio, mientras que el ectodermo es responsable de la formación del epitelio.

La córnea consta de una cara anterior de morfología elipsoidal, convexa y con un radio de curvatura mayor que en la cara posterior, cuya morfología es circular, cóncava. Está constituida por un tejido conectivo avascular⁶⁹ y transparente⁷⁰ que actúa como barrera ante agentes externos al ojo y se nutre por el aporte de glucosa del humor acuoso y del oxígeno procedente de la película lacrimal y de los vasos sanguíneos limbares en su periferia⁷¹. Es la zona del organismo más ricamente inervada y sensible, cuyo origen procede de la rama nasociliar de la primera rama del nervio trigémino (rama oftálmica), entrando en el estroma de forma radial y organizándose en una disposición plexiforme, que a veces puede atravesar la capa de Bowman, creando un plexo por debajo de la membrana basal del epitelio⁷², que juega un importante papel en la homeostasis de la película lacrimal.

En la edad adulta tiene un diámetro horizontal de 11 a 12 mm y un diámetro vertical de 1 mm menos⁷³, y un espesor aproximado de 500 micras de promedio en su centro, engrosándose a medida que se acerca a la periferia hasta más de 700 μm . Su morfología es prolata, es decir, que su radio de curvatura natural es menor en el centro que en la periferia, lo que le confiere la condición de asfericidad a su sistema óptico. Cuenta con un poder refractivo de 40 a 44D –dos tercios de poder refractivo total del ojo- en contacto con la película lacrimal, y su índice de refracción disminuye de 1401 en la superficie anterior a 1373 en la posterior⁷⁴.

Estructuralmente la córnea se dispone en cinco capas⁷⁵: epitelio, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio, cuya uniformidad y regularidad son las responsables de la capacidad de transmisión y refracción de la luz.

El *Epitelio* es la capa externa de la córnea, tiene un grosor de 50-60 μm , y está en contacto con la película lacrimal; consta de cinco a seis capas estratificadas de células escamosas, intermedias y basales, unidas entre sí por desmosomas y hemidesmosomas, y su morfología varía de más altas a más aplanadas a medida que se sitúan más cerca de la superficie, donde tienen microvilli y micropliegues para una mejor estabilización de la película lacrimal. Las uniones entre sus células son tan fuertes que le confieren gran estabilidad y su entramado impide el paso de fluido al estroma corneal, creando además una barrera ante infecciones y mostrando también una fuerte resistencia a la abrasión del párpado y una gran capacidad de cicatrización. El epitelio cuenta con una membrana basal, donde se realiza la renovación celular en el área próxima al limbo corneal⁷⁶, en dirección a la superficie y de forma centrípeta. La lámina basal une el epitelio a la capa de Bowman mediante microfibrillas de colágeno tipo VI y VII.

La *capa de Bowman* es una capa de fibrillas de colágeno tipo I, III, V y VI, ordenadas al azar y de 8 a 12 μm de espesor. Su unión con el estroma es imperceptible, al contrario que con la membrana basal del epitelio, donde existe una clara demarcación. No tiene una función crítica en la fisiología corneal⁷⁷, dada la amplia experiencia en ablación de superficie con láser excimer, donde se

elimina la capa de Bowman y parte del estroma anterior, aunque ha sido motivo de controversia en cuanto a una mayor predisposición a la alteración de las propiedades biomecánicas de la córnea sin esta capa; sin embargo, parece que su influencia en la alteración de la misma es nula^{77,78}, por lo que no juega un papel en los cambios biomecánicos inducidos por los procedimientos de ablación de superficie.

El *Estroma* corneal es la capa de mayor grosor, con unas 400 a 550 μm en el centro y hasta 700 μm en la periferia, lo que representa el 90% del espesor total de la córnea⁷⁹. Está compuesto por una estructura de fibras de colágeno de tipo I y V y proteoglicanos, en un entramado tal, que le confiere la cualidad de ser transparente y ser responsable de garantizar estabilidad en el índice de refracción y de una mínima dispersión de la luz. Está organizado entre 200 y 250 lamelas paralelas a la superficie, de manera que las fibras de colágeno mantienen una misma dirección en cada una de ellas; pero las lamelas se disponen de forma oblicua entre sí, con una tendencia horizontal o vertical; concretamente, las lamelas más anteriores tienen un curso transversal, mientras que las del estroma posterior llevan un orden ortogonal y más paralelo⁸⁰. Esto le confiere al estroma anterior mayor fuerza tensil que al posterior⁸¹ y además se le considera el responsable del mantenimiento de la curvatura corneal a las 100 y 120 μm más anteriores⁸².

Es, por tanto, el contenido en colágeno y su disposición, que contienen tanto la capa de Bowman como el estroma corneal, el que mantiene la fuerza tensil de la córnea, formando un entramado flexible pero a la vez con gran resistencia a la tracción.

Entre las lamelas se encuentran fibroblastos modificados de forma estrellada y quiescentes llamados queratocitos^{83,84} (23.000 células/ mm^3) que ocupan entre un 9-17% del volumen del estroma⁸³, y cuya finalidad es la de ayudar a mantener la estructura mediante la síntesis de la matriz extracelular compuesta por colágeno (I y V) y proteoglicanos, principalmente keratán sulfato en el estroma posterior, que es más hidrofílico, y dermatán sulfato más presente en el estroma anterior y menos hidrofílico⁸⁵.

Los queratocitos, por sus cualidades enzimáticas, permiten la correcta organización del material sintetizado, pero también son los encargados de restaurar el tejido dañado, emigrando hacia la zona de lesión^{86,87} ante cualquier agresión que sufra la córnea, por lo que juegan un papel principal en la respuesta de cicatrización ante cirugía con láser excimer⁸⁸. Además contienen altas expresiones de proteínas específicas (*ALDH1* y *transcetolasa*) que representan un 25-30% de las proteínas solubles celulares, que pudieran ser responsable de mantener una mínima dispersión de la luz en los queratocitos y de la transparencia corneal⁸⁹.

La transparencia y la fuerza tensil del entramado estromal guarda una estrecha relación con su estado de hidratación (controlada de forma fisiológica por el epitelio y el endotelio), que es de aproximadamente 3.5g H₂O/g en la córnea sana, pero aumenta de forma lineal conforme aumenta su grosor. Su tendencia inherente es absorber agua y su presión de absorción es inversamente proporcional al grosor corneal⁹⁰.

La *membrana de Descemet*⁸⁰ se encuentra entre el estroma y el endotelio, siendo una capa muy delgada de entre 8 y 12 µm de espesor, que es la membrana basal del endotelio.

El *Endotelio* es la capa más profunda y está en contacto con el humor acuoso en su cara posterior⁸⁰. Es un tapiz celular monocapa, en mosaico y de morfología hexagonal, con un grosor de 5-6 µm y con un promedio en la edad adulta de entre 3.000-3.500 células/mm². Su densidad de población disminuye a lo largo de la vida, alcanzando una pérdida del 0.6% de densidad central por año en córneas normales⁹¹; así, al no tener capacidad de repoblación celular, la pérdida de población se compensa mediante la hiperplasia de las células adyacentes.

Parte de su función es su acción deturgesciente, contribuyendo a la transparencia corneal mediante el control de la hidratación corneal⁹², que en condiciones normales es de un 78%. Alteraciones del endotelio favorecen una mayor absorción de líquido del estroma en dirección posterior-anterior, aunque en menor medida en el estroma anterior debido a la diferencia de gradiente de

difusión osmótico causado por los proteoglicanos^{93,94}, keratán sulfato y dermatán sulfato, presentes según los diferentes grados de profundidad estromal, lo que incrementa su espesor y provoca una opacificación corneal debido a una mayor dispersión de la luz y una disminución del índice de refracción⁹⁵.

Por lo tanto, una correcta integridad de la estructura corneal en sus diferentes capas y una correcta hidratación -alrededor del 78%- controlada por el endotelio, el epitelio y la bomba $\text{Na}^{++} \text{K}^{+} \text{ATPasa}$ -⁹⁶, permiten que mantenga una adecuada funcionalidad como medio óptico, considerando que la transmisión de la luz a través de la córnea se estima por encima del 90% en el espectro visible, con una mínima dispersión en córneas sanas⁹⁷.

2.2 Propiedades biomecánicas: histéresis y resistencia corneal

La rigidez ocular es un parámetro que expresa las propiedades elásticas del globo ocular. Descrita en 1937 por Friedenwald⁹⁸ como “la medida de resistencia que el ojo ejerce a fuerzas de distensión”, desarrolló una fórmula de cálculo.

Las características de un cuerpo elástico determinan su capacidad para la deformación; este comportamiento se mide mediante el módulo de elasticidad o módulo de Young, teniendo en cuenta la dirección en que se ejerza una fuerza sobre ese cuerpo. Su cálculo es el resultado de un cociente entre una fuerza (masa por unidad de superficie) y una deformidad (en unidades de longitud), siendo, el mismo, directamente proporcional a la rigidez del material. Algunos materiales mantienen una relación lineal entre tensión y deformación y la misma deformidad con independencia de la dirección en que la fuerza sea aplicada, pero materiales no homogéneos no siguen ese comportamiento. La córnea se comporta en este sentido como un material elástico no lineal, de manera que el módulo de Young se incrementa con el aumento de la tensión de su estructura^{99,100} y varía según la dirección y el área en que se aplique la fuerza (es mayor sobre la zona central y paracentral y sobre el limbo corneal), estando en relación directa con la presión intraocular^{101,102} (PIO) según modelos predictivos, aunque no se ha podido calcular con precisión cual es su valor in vivo.

El coeficiente de elasticidad, expresado mediante el módulo de Young, la fuerza tensil, y la fuerza de rotura del tejido, se incrementa con la edad¹⁰⁰.

Pero la córnea no es mecánicamente inerte. Dada sus propiedades viscoelásticas como tejido biológico blando, le confiere una capacidad de respuesta biomecánica distinta de los materiales puramente elásticos. La histéresis corneal (HC), como propiedad viscoelástica, es el indicador de la capacidad de amortiguación de la córnea, de absorber y disipar energía¹⁰³. El fenómeno, descubierto en el campo de la electromagnética, se define como “la propiedad de aquellos sistemas físicos que no reaccionan de manera inmediata cuando se aplica una fuerza sobre ellos, sino que reaccionan lentamente, incluso no llegan a volver al estado normal que tenían previo a la deformación” (James Alfred Ewin 1890). Aplicado a la biomecánica de la córnea, significa que la relación fuerza-deformidad no es igual cuando la córnea es deformada que cuando vuelve a su estado previo. La córnea sufre una elongación tiempo-dependiente cuando es sometida a una tensión sostenida en el tiempo, al contrario que cuando se la somete a una tensión por tiempo limitado, durante el cual es capaz de mantenerse relajada sin variar su longitud.

Otra característica importante de la córnea es que, debido a la disposición de las lamelas del estroma, es capaz de mantener una resistencia al deslizamiento de las lamelas subyacentes⁸⁰.

Como se ha explicado, el mantenimiento de la estructura de la córnea se alcanza a expensas de la composición y de la disposición de su material, sobre todo a nivel del estroma corneal, confiriéndole estas propiedades biomecánicas que la dotan de una memoria, en base a la cual, su tendencia es volver a su estado original, lo que es determinante en los diferentes procedimientos queratorrefractivos en términos de predictibilidad, eficacia y seguridad¹⁰⁴.

2.3 Estudio preoperatorio de la córnea sospechosa

El estudio preoperatorio de la córnea es vital ante el planteamiento de una cirugía con láser excimer, y el cribado en la selección de los pacientes que pueden

ser candidatos a cirugía, se realiza mediante un estudio preoperatorio exhaustivo del ojo, del grosor corneal central (GCC) y de la topografía corneal, para la detección de algunas alteraciones corneales, ya que los cambios biomecánicos que éste inflige, podrían acelerar la progresión de alteraciones de la córnea que pueden inducir una pérdida de sus propiedades y favorecer cambios progresivos de su curvatura, que pudieran derivar, incluso, en pérdida de agudeza visual grave¹⁰⁵.

Además, el estudio de la curvatura de la córnea -que en una curvatura normal mostraría una córnea esférica y un astigmatismo regular- nos ayuda a elegir qué tipo de procedimiento es más adecuado, ya que se ha observado que en las córneas extremadamente planas o curvas existe un mayor riesgo de obtener colgajos inadecuados tras el corte con microqueratomo mecánico en cirugía LASIK. Así, para queratometrías < 40D existe mayor riesgo de realizar colgajos libres o de menor tamaño, y para queratometrías > 48D existe mayor riesgo de realizar ojales en el colgajo, además de una pérdida de calidad visual en queratometrías extremas de < 34D o > 50D¹⁰⁶.

Por otro lado, el estudio de paquimetría es un excelente indicador de la salud corneal y de diferentes alteraciones en la detección de los casos de alto riesgo, susceptibles de bajos resultados refractivos y el potencial debilitamiento progresivo de la córnea tras la ablación del tejido¹⁰⁷. Se ha sugerido que entre un 1% y 6% de los pacientes miopes sometidos a cirugía refractiva, son sospechosos o presentan alguna forma de ectasia corneal^{108,109}. Es vital, por tanto, descartar aquellos candidatos que presenten ectasia¹¹⁰, como son el queratocono -el más común-, la degeneración marginal pelúcida o el queratoglobo, y de formas subclínicas de ectasias corneales que pudiera desarrollar inestabilidad biomecánica después de la cirugía, como el queratocono “forme fruste”¹¹¹, una forma subclínica del queratocono con propensión a desarrollar ectasia, y que en la cara anterior de la córnea no manifiesta grandes anormalidades ni alteraciones del GCC, pero sí en la posterior¹¹². No hay que olvidar que también se han sugerido otros factores de riesgo, como la edad, la alta miopía, un GCC por debajo del límite de seguridad, los múltiples retratamientos y un lecho estromal residual insuficiente tras ablación para el desarrollo de ectasia¹¹³. Y por último, es preciso detectar aquellos casos que pudieran no manifestar alteraciones, o alguna poco

significativa preoperatoriamente, como se han descritos en múltiples estudios¹¹⁴⁻¹¹⁸, y detectar falsos positivos, definidos como sospechosos de queratocono, como sucede en córneas con alteraciones de la superficie debido al uso de lentillas¹¹⁹, distrofias de la membrana basal o variaciones raras de la normalidad¹²⁰ que podrían ser buenos candidatos para cirugía sustractiva corneal.

2.3.1. Grosor corneal central

El grosor corneal central es, entre la población, un rasgo cuantitativo de distribución normal, que se estima en un promedio de 536 ± 31 micras, según Doughty y colaboradores¹²¹ en un metaanálisis realizado sobre una población de 14.000 individuos. Algunos estudios sugieren una variabilidad condicionada por factores hereditarios¹²²⁻¹²⁵ y raciales¹²⁶⁻¹³⁰, pero se han detectado córneas con GCC anormales en población con enfermedades que afectan al tejido conectivo¹³¹⁻¹³³ y en malformaciones del segmento anterior¹³⁴, siendo un hallazgo clínico importante, sobre todo en pacientes con córneas muy delgadas. Múltiples estudios¹³⁵⁻¹³⁷ también refuerzan la relación entre un mayor riesgo de progresión de la hipertensión ocular y un GCC bajo y la no relación entre errores de refracción y GCC¹³⁸⁻¹⁴¹.

El queratocono, en relación al GCC, está ligado a un adelgazamiento progresivo del estroma corneal^{110,142} y la protrusión de la córnea. Está asociado a múltiples enfermedades del tejido conectivo y otras enfermedades congénitas¹⁴², aunque no se conoce con exactitud el mecanismo fisiopatológico que lo provoca; la apoptosis de queratocitos -responsables de la formación de la matriz estromal- o la liberación de enzimas degradativas de los queratocitos, pudieran ser las causas de una pérdida de matriz extracelular, originando esta degeneración corneal^{107,143,144}, que está asociada a una disminución de la histéresis y del factor de resistencia corneal¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Este adelgazamiento de la córnea es más pronunciado en el ápex¹⁴², produciendo un incurvamiento de la misma, lo que induce una miopización y la aparición de astigmatismo, describiéndose, en estadios avanzados, casos de cicatrización de la capa de Bowman e incluso rotura de la membrana de Descemet y el consecuente hidrops¹⁴².

En la topografía se pueden observar distintos patrones; Rasheed y colaboradores¹⁴⁸ han descrito diez patrones basados en el mapa de curvatura, con el fin de identificar córneas patológicas y no candidatas a cirugía. Los patrones del queratocono típico¹¹⁰ son variados y mostrarían alguna de las siguientes características: una córnea delgada con bajo o alto astigmatismo, un patrón en “pinza de cangrejo”, una asimetría inferior-superior con o sin desviación de ejes entre hemimeridianos, o un patrón mixto, aunque clásicamente se observa una curvatura temporal inferior más pronunciada y una curvatura central correspondiente a un astigmatismo asimétrico¹⁴⁹, con una queratometría central de más de 47D, con diferencia de más de 1D entre ambos ojos y más de 1.4D entre la curvatura corneal inferior y la superior, así como un eje radial del astigmatismo de más de 21°¹⁵⁰. El mapa paquimétrico indica la localización y el valor del punto de mayor adelgazamiento corneal¹⁵¹.

Respecto a la seguridad, cuando hablamos de ablaciones corneales y GCC, se precisa de un cálculo preoperatorio estimado de la pérdida de tejido. Es aceptado de forma universal, como límites de seguridad en LASIK, un GCC preoperatorio $\geq 490\text{-}500\ \mu\text{m}$ ¹⁵²⁻¹⁵⁴, un GCC postoperatorio $\geq 400\ \mu\text{m}$ ^{118,155,156}, así como un lecho estromal residual $\geq 250\ \mu\text{m}$, aunque no hay fijado un lecho estromal que evite el riesgo de ectasia¹⁵⁷ y algunos autores consideran el margen de seguridad a partir de $300\ \mu\text{m}$ ¹⁵⁸⁻¹⁶⁰, estimándose su incidencia entre un 0.04% y un 0.6%, según las series publicadas¹⁵⁶.

2.3.2 Topografía y Tomografía corneal

Hoy en día disponemos de distintos dispositivos para el estudio de la córnea, como la topografía, basada en los discos de Plácido, y la tomografía, entre las que se encuentran variaciones como la fotografía con cámara Scheimpflug, el barrido de haz de hendidura, la ecografía de alta frecuencia o la tomografía de coherencia óptica¹⁶¹. Estos dispositivos obtienen una imagen corneal a partir de la cual crean un mapa de colores e indican la potencia y/o la elevación corneal, datos relevantes a la hora de programar el procedimiento quirúrgico.

La topografía y tomografía corneal pueden representar un mapa de elevación tanto de su superficie anterior como posterior, medir su grosor central y

periférico, así como calcular el poder dióptrico en cada punto de la misma con una gran sensibilidad, aunque cada una emplea diferencias técnicas¹⁶¹ que son motivo de discrepancias a la hora de determinar qué pruebas preoperatorias son el gold estándar en cirugía refractiva.

Inicialmente, la topografía, basada en los discos de Plácido, se propuso como el método más sensible para detectar los cambios precoces de la cara anterior secundarios a las alteraciones ectásicas^{149,162}, cuyos índices tienen una alta sensibilidad y especificidad para la detección del queratocono^{163,164}. Este dispositivo muestra una escala de colores fríos para las córneas planas y bajas dioptrías, hasta cálidos para las más curvas y altas dioptrías, y otra escala (absoluta, normalizada o relativa y ajustable) para los mapas de curvatura axial, tangencial y refractivo, y de elevación anterior¹⁶⁵.

Tiene el inconveniente de recrear, únicamente, el mapa de la superficie anterior, aunque algunos estudios han arrojado resultados predictivos óptimos en la detección de formas subclínicas de ectasia^{106,162}. Además, permite realizar el screening del ojo seco, al permitir valorar la película lacrimal, un dato relevante también para los resultados en cirugía LASIK¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

Mientras que la topografía es el método clásico para la visualización de la superficie corneal, la tomografía, una técnica más actual, representa un mapa tridimensional anterior y posterior de la misma y un mapa paquimétrico, lo que le conferiría una mayor sensibilidad para la detección precoz de formas subclínicas de ectasia, antes de que se produzcan cambios en la curvatura de la superficie corneal anterior^{112,117}. Como hemos comentado, hay excepciones en el screening topográfico que manifiestan mapas de curvatura similares a la ectasia, como sucede en córneas con alteraciones de la superficie debido al uso de lentillas¹¹⁹, distrofias de la membrana basal o variaciones raras de la normalidad¹²⁰, que no representan una verdadera alteración ectática. En estos casos, frente a la topografía, el análisis tomográfico aumentaría su especificidad¹⁶⁹.

Están comercializados varios tomógrafos que utilizan distinta tecnología basados en diferentes sistemas¹⁷⁰:

- Haz de hendidura asociado a discos de Plácido (Orbscan[®] II). Después de proyectar un disco de Plácido hace un barrido con dos hendiduras de luz. En total proyecta 40 hendiduras de luz a 45° en 5 cm de centro corneal y analiza más de 9000 puntos de su superficie. Obtiene la relación entre cara anterior y posterior de la córnea, mapa de elevación y paquimetría, profundidad de la cámara anterior y tamaño pupilar, aunque no obtiene mapas de aberrometría.

- Sistema Scheimpflug asociado o no a discos de Plácido (Pentacam[®], Galilei[®] II, Sirius[®]). El Pentacam[®] se basa en una cámara rotatoria Scheimpflug, que gira de 0 a 180°, y obtiene imágenes tridimensionales del segmento anterior de 50 secciones meridionales y 25.000 puntos de elevación la superficie anterior como posterior, puntos de curvatura, paquimetría y mapa aberrométrico. El sistema Sirius[®] dispone de dos cámaras, una central y otra Scheimpflug, rota hasta 180°, con medidas en cada línea del diámetro corneal completo, por lo que obtiene 360° de exploración. Alcanza una medición de 35.000 puntos de elevación en superficie anterior y 30.000 en cara posterior, obteniendo mapa de curvatura, de elevación, paquimetría y de aberrometría. El sistema Galilei[®] obtiene hasta 22.000 puntos del segmento anterior del ojo y también muestra mapa de curvatura anterior y posterior, paquimétrico y aberrométrico.

- Tomografía de Coherencia Óptica (Omni[®]). Este sistema cuenta con el sistema de discos de Plácido con la tomografía de coherencia óptica (OCT) obtenidos por dos dispositivos integrados en un sistema informático, que facilita todos los datos topográficos, además de un detallado estudio paquimétrico obtenido por OCT.

Ambas tecnologías, topografía y tomografía, coexisten hoy en día en la práctica clínica para el completo y seguro cribado preoperatorio con el fin, no solo de detectar los casos de ectasia, sino de caracterizar cada córnea con respecto a la susceptibilidad de sufrir futuras alteraciones biomecánicas y ectasia post-LASIK.

2.3.3 Modelos predictivos

A pesar de que las modificaciones en los cálculos de los algoritmos de ablación y el desarrollo de plataformas láser, más avanzadas y precisas, han mejorado la predictibilidad tanto en LASIK como en PRK, existe un componente de respuesta individual no controlado que, en algunos casos, se manifiesta en una

inestabilidad mecánica o una predisposición a una respuesta de cicatrización anómala que desencadena complicaciones graves, como la ectasia¹⁵⁵ o el hazo severo¹⁷¹. Con el fin de encontrar predictores que pudieran facilitar el rastreo preoperatorio de posibles sujetos susceptibles, se han desarrollado sistemas de detección precoz de posible ectasia postquirúrgicas.

Randleman y colaboradores¹⁷² diseñaron el *Ectasia Risk Scoring System* (ERSS), un sistema de cribado de riesgo de ectasia preoperatorio, en el que incluyeron topografía corneal basada en discos de Plácido, GCC, nivel de corrección, lecho estromal residual y edad del paciente, en base a un estudio retrospectivos de casos-contrroles, donde topografía y edad fueron las variables predictivas más significativas para el desarrollo de ectasia postquirúrgica. Este modelo ha suscitado controversia en cuanto a su sensibilidad, ya que se han reportado casos de ectasia corneal post-LASIK con bajo o nulo riesgo preoperatorio¹¹⁴⁻¹¹⁸. No obstante, fue validado posteriormente por un segundo estudio¹⁷³, encontrando ciertas limitaciones en cuanto a la sensibilidad, con un 8% de falsos negativos.

Posteriormente, Chan y colaboradores¹¹⁴ revisaron 36 casos de ectasia post-LASIK en un estudio retrospectivo de validación del ERSS, comparado con 50 ojos del grupo control, encontrando un 25% con bajo riesgo de ectasia, un 19% con riesgo moderado y un 56% con riesgo alto. El mayor factor de riesgo fue la topografía –un 69% presentaban alteraciones- y confirmaba que la escala diseñada por Randleman¹⁷³ obviaba una cantidad significativa de pacientes con riesgo ectasia.

Dados los estudios¹¹⁵⁻¹¹⁷ que concuerdan con estos hallazgos en cuanto a casos de ectasia post-LASIK en ausencia de factores de riesgo, se ha mantenido el interés por determinar otros factores que hasta hoy no han sido tenidos en cuenta.

Basándose en el debilitamiento progresivo de la fuerza tensil en el 60% más profundo del estroma corneal^{81,174} y el papel que juega el impacto añadido que la ablación induce sobre éste, Santhiago y colaboradores¹⁷⁵, han incorporado un nuevo predictor del riesgo de ectasia postquirúrgica que se basa en el cálculo del

porcentaje de tejido alterado (PTA), como principal factor de riesgo.

Según sus estudios, este indicador tendría una mayor predictibilidad que sólo el cálculo de lecho estromal residual, debido al impacto biomecánico inducido tras LASIK, que por un lado altera las lamelas anteriores de la córnea al crear el colgajo, no volviendo a recuperar la resistencia que ésta mantenía preoperatoriamente, y por otro, altera las lamelas centrales tras la ablación¹⁷⁶. Estos cambios vienen condicionados por la relación entre el grosor corneal central (GCC), el espesor del flap (EF) y la profundidad de ablación (PA)¹⁷⁷, desarrollado en la siguiente fórmula:

$$PTA = (EF + PA)/GCC$$

En su estudio retrospectivo de casos-contróles¹⁷⁵ con seguimiento a 3 años, incluyeron un grupo de 30 ojos que desarrollaron ectasia tras LASIK para el tratamiento de la miopía y astigmatismo miópico (grupo ectasia), y lo compararon con un grupo de 174 ojos que no desarrollaron ectasia tras LASIK para el tratamiento de la miopía y astigmatismo miópico (grupo control), con topografía basada en discos de Plácido rigurosamente normal en el preoperatorio en ambos grupos. Se observó que el PTA era significativamente mayor en el grupo ectasia frente al grupo control. En el grupo ectasia, el mayor factor de riesgo lo presentaba el $PTA \geq 40\%$, seguido de la edad, el lecho estromal residual $\leq 300 \mu\text{m}$, el ERSS ≥ 3 , el ERSS ≥ 4 , el GCC preoperatorio $\leq 510 \mu\text{m}$ y miopía $\geq 8\text{D}$. El análisis de regresión mostró que el $PTA \geq 40\%$ y el lecho estromal residual $\leq 300 \mu\text{m}$ se mantuvieron como variables significativamente independientes, no así el resto de variables, que no se mostraron significativamente independientes como predictoras de riesgo de ectasia. Concluyeron que el PTA ($PTA = (EF + PA)/GCC$), correlaciona de forma significativa con el riesgo de ectasia, ante sujetos con topografía preoperatoria no sospechosa.

Una publicación posterior de los mismos autores¹⁷⁸ confirmó que un porcentaje de alto valor -PTA por encima del 40%- se asocia de forma significativa al desarrollo de ectasia corneal, aunque no hubiera un patrón topográfico preoperatorio sospechoso, por encima de la edad o el estroma residual

de forma individual, e incluso, por encima de las variables que componen su fórmula por separado, siendo menor del 40% el valor de PTA necesario para aquellos ojos que sí presentan cambios en la topografía, para predecir la ectasia post-LASIK. La prevalencia de PTA en los casos de ectasia de este estudio, con mayor Odds ratio, quedaría por encima de todas las variables anteriores y le conferiría un mayor valor predictivo.

3. CIRUGÍA REFRACTIVA LÁSER

3.1 Láser excimer

La incorporación del láser excimer ha supuesto un cambio revolucionario en el avance de la cirugía refractiva, consiguiendo tratamientos más precisos y predecibles.

La palabra láser es el acrónimo en inglés de “*amplificación de la luz por emisión estimulada de radiación*” y se desarrolló en 1960¹⁷⁹. Por el fenómeno de relajación atómica, que se produce al volver un átomo a su nivel de energía inicial después de haber sido excitado, se genera un fotón con un nivel de energía igual a dicha energía diferencial, y es a este fenómeno al que se debe la emisión de luz.

La emisión de fotones provocada por la llegada de otros fotones de igual energía que la del átomo diana desexcitado, crea una radiación monocromática, coherente y colimada, es decir, de una única longitud de onda, en una misma fase y con los haces de luz en paralelo¹⁸⁰. Pues bien, los láseres se fundamentan precisamente en este fenómeno, consiguiendo estimular de forma continua a los electrones, produciendo una emisión de fotones constante, pudiendo situarse su radiación en cualquier región del espectro radioeléctrico, dependiendo de la materia estimulada y de nivel de energía que se libera (nivel de radiación).

Todos los láseres precisan de un medio activo -que variará en función del tipo-, de un sistema de excitación y de un amplificador de la radiación que emite. Este último permite, mediante superficies reflectantes, que el láser salga fuera de

dispositivo enfocado en una haz unidireccional y que incida sobre un punto de pequeño tamaño con gran precisión.

Son cuatro los fenómenos a tener en cuenta en relación a la córnea y la radiación láser: reflexión, dispersión, transmisión y absorción, aunque los dos últimos son los que tienen mayor relevancia sobre las interacciones en la córnea. La transmisión alcanza su máximo nivel para longitudes de onda de 400 a 1600 nm y la absorción en longitudes de onda por debajo de 350 nm.

De esta última se derivan, asimismo, otros tres efectos: el fotodisruptivo, el fototérmico y el fotoquímico¹⁸¹. Pues bien, es sobre la fotoablación que produce el efecto fotoquímico sobre la que se basa concretamente la cirugía con láser excimer (la palabra excimer es el acrónimo en inglés de “excited dimer”) porque, por su longitud de onda corta, consigue un alcance de ajuste micrométrico a una profundidad predeterminada.

Se basa, igualmente, en esta emisión de luz, en el espectro de la luz ultravioleta, por la mezcla de un gas y un halógeno; concretamente emplea una mezcla de gas argón y flúor, ya que no afecta al tejido adyacente, no tiene efectos térmicos, su superficie de impacto es muy regular y no tiene actividad mutágena¹⁸²; además utiliza un tercer gas, el gas helio -que es un gas inerte- para transmitir la energía generada.

Mediante descargas eléctricas intensas, los átomos de argón y flúor pasan a un nivel de energía mayor, se excitan y forman una molécula inestable, un dímero, que al regresar a su estado estable emite fotones de alta energía con una longitud de onda de 193 nm, el ideal para alcanzar la máxima eficiencia de ablación y los mínimos efectos térmicos colaterales en el tejido corneal adyacente¹⁸³. A esta longitud de onda y en una escala de tiempo de nanosegundos¹⁸⁴ se produce el fenómeno de fotodisrupción del estroma por la rotura de las uniones moleculares del tejido^{185,186}, produciendo fragmentos volátiles y gases que son expulsados a gran velocidad (2000 m/seg). La eliminación del tejido de la superficie de la córnea se realiza en una extensión exacta al diámetro del haz de luz proyectado.

Los primeros láseres excimer se comercializaron en la década de los ochenta, siendo Trokel y colaboradores^{183,187} los primeros en aportar resultados en ablación de tejido corneal no humano, y continuaron experimentándose a lo largo de esta década, encontrando los primeros resultados en tejido humano en 1988¹⁸⁸, pero fue a partir de los años noventa cuando esta técnica se popularizó para el tratamiento de las diferentes ametropías^{189,190}.

Los láseres excimer cuentan con una serie de parámetros de los cuales depende su efecto fotoablativo o los efectos sobre el tejido adyacente, como son la duración del pulso (10-20 nseg), su frecuencia (10-400Hz), la energía que libera (10-250 mJ), la fluencia (120-250 mJ/cm²) y la tasa de ablación (0.25-0.6 micras), siendo esta última, por pulso y para un determinado flujo, mayor en el epitelio corneal que en el estroma y menor en la capa de Bowman que en las anteriores capas¹⁹¹.

Existen diferentes tipos de láser en función del sistema de liberación del haz de luz. Cronológicamente los primeros láseres utilizados fueron los siguientes:

- de *haz amplio*, que tienen un sistema de barrido rápido y son menos propensos al descentrado de la ablación, pero tienen el inconveniente de que son menos precisos en la homogeneidad de la superficie tratada; se han descrito casos de islotes centrales¹⁹² debido a la onda de choque tan importante que generan¹⁹³ y además no permiten tratamientos personalizados ni pueden corregir defectos refractivos complejos.

- de *haz de hendidura*, que controlan el ancho del haz de láser¹⁸¹, estrechándolo hasta 10x1mm y tienen un movimiento de rotación que lo desplaza en diferentes direcciones. Esto favorece que la superficie ablacionada sea más homogénea que los anteriores láseres y son igualmente rápidos y con escaso descentramiento. Además consiguen tratar miopía, hipermetropía, astigmatismo y alteraciones más irregulares.

- de *punto volante*, que emiten un haz circular y más pequeño aún que los de haz de hendidura (0.6-2 mm) y se basan en un sistema de espejos pivotantes sobre

los que impacta y es reflejado el haz de láser. La movilidad se debe a estos espejos, precisando de una frecuencia de pulso alta para barrer la superficie tratada, debido al pequeño tamaño que tienen los impactos. La ablación regular y la homogeneidad de la córnea tratada se consigue mediante el espacio regular entre cada impacto, de medio diámetro de un pulso, y cuentan con un sistema de seguimiento del movimiento ocular o “eye tracking”¹⁹⁴, que es como habitualmente se lo conoce, para evitar el descentramiento de la ablación si no hubiera una correcta alineación del láser sobre la córnea¹⁹⁵. Entre las ventajas que tienen estos láseres se encuentran la mayor precisión para conseguir una profundidad regular de ablación y superficies más homogéneas¹⁹⁶, la posibilidad de programar patrones de tratamiento ajustados a la topografía corneal o a la aberrometría¹⁹⁷ y la capacidad de tratar irregularidades muy complejas en función del ajuste de tamaño del impacto programado^{198,199}.

La distribución del perfil del haz determina, en gran parte, el grado de solapamiento entre los impactos y la velocidad del láser; existen varios tipos¹⁹⁷:

- *Plano u homogéneo*, en el que la distribución de la energía es similar en todos los puntos del haz.
- *Gaussiano*, con un flujo que disminuye desde el centro hacia la periferia del haz, generando un efecto termal en esta zona.
- *Gaussiano inverso*, con un flujo que aumenta del centro hacia la periferia del haz.
- *Gaussiano truncado*, donde se alteran los extremos del haz y se alcanza mayor homogeneidad del haz y menor efecto termal.

Aunque las características técnicas generales de los dispositivos determinan las diferencias en cuanto a su eficiencia, hay dos parámetros fundamentales que condicionan los resultados de los tratamientos aplicados¹⁹⁷:

- la *fluencia*, definida como la cantidad de energía del haz de láser aplicada sobre el tejido (120-250 mJ/cm²), que va a determinar la cantidad de tejido ablacionado en cada impacto dependiendo del estado de su nivel de energía, ya que la tasa de corte del láser es directamente proporcional a ésta: cuanto menor es

la fluencia, menor fotoablación realizada.

- la *homogeneidad*, definida como el patrón de distribución de dicha energía sobre el área de tratamiento, que depende del tipo de haz, que ya hemos explicado, y que permite su liberación en todos los puntos de la superficie a tratar.

3.2 Patrones de tallado corneal

Munnerlyn y colaboradores²⁰⁰ desarrollaron el algoritmo que relaciona el diámetro y la profundidad de la ablación en PRK con la corrección miópica o hipertrópica deseada. Para una determinada cantidad de miopía a corregir (D), la profundidad máxima central de la ablación (t) varía directamente con el cuadrado del diámetro de la zona de ablación (S).

$$t_0 \cong - S^2 \cdot D / 8(n-1) \quad n = \text{índice de refracción de la córnea}$$

La zona óptica, por tanto, es determinante a la hora de programar las ablaciones, ya que, a mayores diámetros, mayor profundidad de ablación central, lo que aumenta el riesgo de aparición de haze en procedimientos de superficie, al generar una mayor respuesta cicatricial. Además, cuanto mayor es el defecto refractivo a corregir, mayor es también la probabilidad de regresión, lo que disminuiría la predictibilidad sobre los resultados esperados^{201,202}. Pero ablaciones sobre zonas ópticas pequeñas, aproximadamente de 4-5 mm de diámetro, también resultan inefectivas en cuanto a la calidad de visión del paciente²⁰³, ya que generan halos y deslumbramientos en condiciones escotópicas. El aumento de la zona óptica a partir de 6 mm mejora las expectativas de visión nocturna, pero se ha visto que podría condicionar la posibilidad de tratar miopías altas por la baja predictibilidad que presenta, debido a una posible hiperplasia del epitelio-estroma transcurridos entre seis y doce meses de la cirugía, lo que genera una alteración en la curvatura corneal, pérdida de la transparencia corneal y regresión refractiva^{201,202,204}.

Por otro lado, la calidad óptica de la córnea depende de dos factores, por un lado la regularidad de su superficie, y por otro la asfericidad. Como el objetivo de

la cirugía es lograr que la imagen -desenfocada por las ametropías- se enfoque en la retina y que ésta no sea aberrada -especialmente para tamaños pupilares más grandes-, es necesario tener en cuenta las microirregularidades de la córnea²⁰⁵, la respuesta biomecánica con el engrosamiento de la córnea periférica²⁰⁶, la respuesta individual en la cicatrización y las aberraciones inducidas²⁰⁷ por el cambio en la asfericidad de la córnea (factor Q), que, además, están directamente relacionadas con el tamaño pupilar²⁰⁸.

Se denomina aberración esférica a la diferente refracción que sufren los rayos de luz que pasan por la periferia versus el centro de una lente esférica y es el tipo de aberración más directamente relacionado con el cambio morfológico que sufre la córnea tras una ablación, por el fenómeno que sufren las superficies oblatas, que tienen un mayor poder refractivo en la periferia que las esféricas, por lo que su aberración esférica empeora. La ablación miópica modifica la asfericidad de la córnea, que normalmente es prolata, mediante una ablación central, más o menos profunda, en función de la cantidad de defecto a corregir, por lo que sufre un aplanamiento, pasando a ser más oblata²⁰⁹. Así, en tratamientos miópicos se ha visto que conforme el factor Q aumenta de forma positiva, también lo hace la aberración esférica²¹⁰ y cuanto mayor cantidad es la corrección tratada, se produce un aumento progresivo de la asfericidad y una menor zona óptica efectiva, de manera que reduce considerablemente la calidad visual por encima de tratamientos de más de -12D²¹⁰, objetivándose una pérdida de sensibilidad al contraste, especialmente en frecuencias espaciales medias²¹¹⁻²¹³.

Los láseres excimer cuentan con diferentes perfiles de ablación, en función del tipo de defecto refractivo a corregir y también de las mejoras que se han ido desarrollando con las nuevas generaciones, para alcanzar óptimos resultados en cuanto a agudeza visual y, a la vez, eliminar aquellos artefactos que disminuyen su calidad, como son las aberraciones de bajo y alto orden.

Al contrario que los tratamientos unizonaes, para tratar menores defectos refractivos, los multizonaes han permitido diferenciar varias áreas de tratamiento en miopía, lo que consigue superficies de tratamiento más uniformes y con menor profundidad de ablación para defectos refractivos mayores²¹⁴⁻²¹⁷, aunque con una

zona óptica menor y la consecuente aparición de halos y deslumbramientos en condiciones escotópicas en los casos de mayores diámetros pupilares que el área ablacionada. Por el contrario, en la corrección hipermetrópica, para modificar la asfericidad de la córnea se ablaciona un menisco negativo que aumentaría su prolatividad y que precisaría de diámetros del colgajo corneal mayores, debido a un área de tratamiento periférica. Esto genera una zona de transición entre el centro y la periferia que presenta una diferencia de elevación, aunque proporcional en cuanto al grado de incurvamiento que sufre el centro y el de aplanamiento que sufre la periferia^{218,219}.

Se han buscado perfiles de tratamiento para la miopía que logran mantener, en la medida de lo posible, la prolatividad corneal ($Q < 0$), ya que, como hemos comentado, su forma pasa a ser más oblata ($Q > 0$)²⁰⁹ y su óptica más aberrante. Pero los tratamientos refractivos convencionales²⁰⁰ tienen en consideración las aberraciones de bajo orden, y no las de alto orden. Por el contrario, tanto los tratamientos guiados por frente de ondas como los tratamientos esféricos están diseñados para intentar mantener la prolatividad corneal, reduciendo la aberración esférica inducida, lo que permite mejorar los resultados cualitativos visuales, aunque se ha visto que aumentan el consumo de tejido ablacionado^{220,221}. Con el análisis del frente de ondas es posible realizar un mapa preoperatorio detallado del sistema óptico global del ojo, que incluye todas las aberraciones, tanto de bajo orden, que incluye el defocus (miopía e hipermetropía) y el astigmatismo, como de alto orden (el coma, aberración esférica, trefoil, etc.).

En base a estas premisas, son tres los tratamientos más avanzados de los que actualmente disponen los láseres de última generación:

- Los *tratamiento guiados por frente de ondas* son procedimientos que corrigen defectos de esfera o cilindro y también las aberraciones de alto orden (HOAs), siguiendo un patrón de aberrometría personalizado en cada caso²²², que como todos los tratamientos customizados, tratan de no inducir aberraciones y corregir las preexistentes^{221,223}. Incluso, ojos con bajo nivel de HOAs preoperatoria, también se podrían beneficiar de estos tratamientos al tratar de

reducir la aberración esférica inducida por el cambio morfológico de la córnea²²⁴.

Según un metaanálisis de Schallhorn y colaboradores²²⁴, los tratamientos LASIK guiados por frente de ondas, comparados con los convencionales, se han visto similares en cuanto a los resultados visuales y refractivos, aunque se ha observado un mejor resultado en cuanto a sensibilidad al contraste, glare y halos nocturnos, y un incremento en las HOAs, aunque en menor cuantía que las inducidas con los tratamientos convencionales.

- Frente a estos patrones de ablación se encuentran los *tratamientos guiados por topografía*, que tiene en cuenta aquellas aberraciones detectadas por topografía corneal, pero no las aberraciones globales del ojo, por lo que está menos influenciada por los factores intraoculares, como sucede en los guiados por frente de ondas. Permite obtener captura de imágenes en ojos donde los centroides no se pueden obtener mediante la tecnología guiada por frente de ondas²²⁵, mostrando su mayor ventaja en el tratamiento de córneas muy aberradas²²⁵, como las debidas a complicaciones de la cirugía refractiva^{226,227}, para corregir astigmatismo postqueratoplastia²²⁸, astigmatismo irregular severo o queratocono^{229,230}, mientras que para córneas con menores aberraciones o córneas normales, no aportan gran ventaja sobre otros tratamientos²³¹.

Una publicación reciente de Lin y colaboradores²³² sobre tratamientos guiados por topografía para altas aberraciones, arroja buenos resultados visuales y refractivos en retratamientos de descentramientos, zonas ópticas pequeñas, queratotomía radial, y en tratamientos de queratocono y ectasia postLASIK combinado con crosslinking. No obstante, encuentran peores resultados en tratamientos de astigmatismo asimétrico, con iguales resultados visuales pre y postoperatorios, aunque con reducción del astigmatismo, y en tratamientos del astigmatismo irregular postqueratoplastia, con datos de regresión y desarrollo de haze, a pesar del uso de la Mitomicina C (MMC), aunque el 50 % de los pacientes llegaron a alcanzar una AVsc de 0.5, cuando ninguno la alcanzaba preoperatoriamente.

- Los *perfiles de ablación esféricos u optimizados*, por su parte, realizan los tratamientos teniendo en cuenta el factor Q, el radio de curvatura o la precompensación de la aberración esférica²³³, además de la variación de fluencia que el láser excimer sufre periféricamente por la diferente incidencia de la luz - el movimiento del haz del láser desde el ápex hasta la periferia altera la profundidad de ablación en cada pulso por el cambio del ángulo de incidencia a lo largo de su recorrido, generando aberración esférica^{234,235}-. Estos tratamientos se basan en la refracción subjetiva y en el grado de aberración esférica que se induciría con el tratamiento convencional para las correcciones esfero-cilíndricas. Si los tratamientos guiados por frente de ondas se basan en la medida objetiva de frente de ondas y en el tratamiento de las HOAs, los tratamientos guiados por frente de ondas optimizado mantienen las condiciones fisiológicas de las alteraciones ópticas y solamente tratan la esfera y el cilindro, mediante las medidas subjetivas de refracción, tratando únicamente aquellas HOAs que se inducirían en relación al cambio de refracción ocasionado y no tratando de inducir nuevas aberraciones²³³.

Al igual que en los tratamientos por frente de ondas, se ha observado un mayor incremento de las aberraciones postoperatorias, pero este incremento es menor comparado con los tratamientos convencionales²²⁰. La mayoría de los estudios no muestran diferencias significativas entre los tratamientos guiados por frente de ondas y optimizados en cuanto a resultados visuales^{236,237} ni en cuanto a asfericidad y aberración esférica inducida²³⁸, sobre todo por debajo de niveles de aberración de 0.3 μm de valor cuadrático medio (RMS) para zonas de tratamiento de 6 mm, pero sí se ha visto más efectivo el tratamiento guiado por frente de ondas para rangos entre de 0.6-0.7 μm RMS y misma zona de tratamiento²³⁹ que, en general, induce menos HOAs^{240,241}.

3.3 Respuesta celular y molecular tras la ablación

Después de una lesión a nivel epitelial por traumatismos, cirugías o infecciones, la respuesta inmediata es la muerte de los queratocitos más próximos a la zona de lesión. Esto se produce en base a la comunicación epitelio-estroma existente en el contexto de la respuesta reparadora ante heridas epiteliales o estromales²⁴². Esta muerte celular se produce por apoptosis inicialmente¹⁴⁴, pero

con un incremento progresivo hacia la muerte celular por necrosis posteriormente, apareciendo nuevas expresiones de queratocitos, queratoblastos, miofibroblastos y células inflamatorias²⁴³.

Algunos estudios sugieren que la apoptosis de queratocitos está modulada por mediadores solubles como interleukina 1 (IL-1) y factores de necrosis tumoral alfa (TNF α) provenientes del epitelio y de la lágrima¹⁴⁴, aunque no se conoce con precisión el mecanismo por el que la muerte celular incluso pueden alcanzar hasta el 50% de profundidad estromal o cómo se transmiten la señal de queratocito a queratocito; pero sí se conoce que están interconectados a lo largo del estroma^{244,245} y que la apoptosis pudiera desencadenarse en cascada.

Wilson y colaboradores²⁴⁶ sugieren que esta apoptosis podría estar originada como mecanismo de defensa ante organismos infecciosos, por lo que la muerte rápida de los queratocitos más inmediatos a la zona de lesión actuarían como cortafuego ante una extensión retardada de una posible infección.

Conforme continúa la respuesta a la agresión, la repoblación de células estromales se realiza mediante mitosis y migración celular^{243,247}. Simultáneamente los queratocitos restantes emigran hacia la zona lesionada²⁴⁸ y comienza la formación de queratocitos activos y miofibroblastos²⁴⁷, que son fenotípicamente diferentes a los queratocitos quiescentes. Tanto la mitosis, como la migración de queratocitos, está modulada, al menos en parte, por citoquinas procedentes del epitelio corneal²⁴⁹; concretamente están implicadas en la producción de miofibroblastos en el estroma, mediada por factores transformantes de crecimiento beta (TGF β)^{88,243,247}.

Simultáneamente se produce un reclutamiento de células inflamatorias en el estroma a las pocas horas de la lesión corneal, diferenciándose granulocitos, monocitos, y linfocitos T²⁵⁰, responsables estos dos últimos, también, de la liberación de estas citoquinas inflamatorias (TGF β) participantes en la activación de queratocitos y la diferenciación hacia miofibroblastos^{251,252}. Una vez finalizada la cicatrización disminuye la cascada inflamatoria hasta desaparecer completamente, así como el número de miofibroblastos.

Estos mecanismos reparadores encargados de preservar la integridad ocular son determinantes a la hora de valorar la predictibilidad y estabilidad visual alcanzados en los procedimientos queratorrefractivos. Tras cirugías de superficie corneal tipo PRK, en la cual se elimina el epitelio corneal para posteriormente realizar una ablación con láser de la membrana basal y del estroma anterior, la pérdida de queratocitos se observa en la superficie del mismo, aunque estudios en animales han observado esta muerte celular hasta a 85 μm de profundidad tras la ablación mediante esta técnica⁸⁸.

Sin embargo, en procedimientos refractivos como el LASIK, el epitelio y estroma anterior se mantienen íntegros en un colgajo realizado mediante corte mecánico o con láser de femtosegundo y la zona tratada se realiza en un plano más profundo del estroma, resultando una muerte de queratocitos en la interfase, por lo general, y limitado a las lamelas anterior y posterior a la zona ablacionada²⁵³.

Otra diferencia observada se encuentra en el tipo de repuesta corneal en su cicatrización. Tras cirugía de superficie corneal se genera una cicatriz hiper celular y de tipo fibrótico, con mayor densidad de queratocitos, con aparición de miofibroblastos modulados por factores de crecimiento transformadores beta (TGF β), creándose una matriz extracelular más densa y rica en un colágeno anormal (colágeno tipo III)²⁵⁴ de todo el área ablacionada.

Estas características, a pesar de dar más estabilidad a la deformación de la córnea, genera mayor dispersión de la luz y, por lo tanto, pérdida de transparencia provocada por los miofibroblastos, debido a su cuerpo celular, núcleo y prolongaciones diferentes de los queratocitos quiescentes; este fenómeno se conoce como haze corneal^{255,256}.

Sin embargo tras cirugía LASIK se genera una cicatriz hipocelular y no fibrótica en la interfase, con una densidad queratocitaria menor, y también con una menor diferenciación de queratocitos hacia miofibroblastos y una matriz extracelular compuesta, en su mayoría, por proteoglicanos y sin apenas colágeno (en ningún caso colágeno tipo III), lo que no provoca pérdida de la transparencia

corneal.

Este diferente comportamiento de la córnea, según la técnica quirúrgica aplicada, responde a la relación epitelio-estroma ya explicado anteriormente; mientras que en LASIK el epitelio permanece íntegro y solo se genera una cicatrización a nivel del estroma, tras cirugía de superficie corneal tipo PRK se produce una zona de lesión epitelial, sumada a la estromal, es decir, una doble cicatrización de epitelio y estroma, generándose la cascada de apoptosis de los queratocitos¹⁴⁴, la proliferación y migración de queratocitos a la zona de lesión para su repoblación²⁴⁸, la aparición de queratocitos activados y de células inflamatorias²⁵⁰ y posteriormente la diferenciación de queratocitos hacia fenotipos favorecedores del haz corneal²⁵⁵.

3.4 Láser de femtosegundo

Con el desarrollo progresivo de la tecnología láser se ha conseguido que, variando la longitud del pulso generador de energía y aumentando la longitud de onda de la radiación láser, se alcancen pulsos de nanosegundo ($1\text{ns} = 10^{-9}\text{s}$), posteriormente de picosegundo ($1\text{ps} = 10^{-12}\text{s}$) y, finalmente, pulsos de femtosegundo ($1\text{fs} = 10^{-15}\text{s}$)²⁵⁷. Este último tiene aplicaciones para tratamientos en cirugía refractiva, sustituyendo el corte mecánico del flap por un haz de láser, en trasplantes corneales y en cirugía de cataratas, ya que, como se encuentra en la franja de la luz infrarroja, le permite cortar en medios transparentes, como la córnea o el cristalino, que no absorben esta energía. (Las diferencias entre láser excimer y de femtosegundo se han descrito en la **Tabla 1**).

El láser de femtosegundo tiene a una longitud de onda de 1053 nm, emitiendo pulsos ultracortos de 600-800 fs, que consiguen separar el tejido en el punto donde se enfoca sin generar daño térmico, ni alterar el tejido circundante, gracias a la gran potencia que obtiene con pulsos de baja energía -300 mW (+/- 30mW)-.

Su efectividad se basa en el fenómeno de disrupción molecular a causa de una ionización atómica, en la que varios fotones son absorbidos simultáneamente

por cada electrón (absorción multifotónica), consiguiendo que éste se libere y que, a su vez, genere la liberación de otros electrones cuando colisionan (ionización en avalancha), y lo hace de forma exponencial, en función del incremento de fotones absorbidos²⁵⁸.

El contacto del láser con el tejido provoca la vaporización del tejido, generando plasma y burbujas de cavitación (compuestas principalmente por CO₂, N₂, y H₂O), que por la expansión, separan micras de tejido en cortes tridimensionales²⁵⁷. Estas burbujas forman lo que se conoce como capa de burbujas opaca (OBL)²⁵⁹, que no generan daño al tejido adyacente²⁶⁰ y que crean un plano de clivaje entre las lamelas estromales.

La liberación de estas burbujas se realiza entre los primeros minutos y horas después de su aparición, a través de un bolsillo que se crea en la zona de la bisagra del colgajo; pero no siempre es así, ya que éstas buscan salida por el espacio de menor resistencia, pudiendo emigrar a espacios como el subepitelial, posiblemente por rotura de la capa de Bowman²⁶¹, el subconjuntival²⁶², e incluso la cámara anterior^{263,264}.

Están descritas OBL de alta densidad que se concentran en la zona pupilar, que pueden dificultar la función del *eye tracker* del láser excimer. Este fenómeno era más frecuente en los primeros láseres, que emitían una energía más alta, encontrándose estudios que describen una correlación directa entre un mayor grosor corneal y un menor diámetro del flap con la aparición de OBL extremas^{259,265}.

La aplicación del láser de femtosegundo en cirugía refractiva permite la creación del colgajo corneal en cirugía LASIK²⁶⁶, en la creación de túneles para el implante de segmentos intracorneales²⁶⁷, en la queratotomía astigmática²⁶⁸, en tratamientos para la presbicia⁶⁴ y en la queratomileusis intraestromal (ReLEx-SMILE)²⁶⁹.

PARAMETROS	FEMTOSEGUNDO	EXCIMER
Longitud de Onda	1055 nm Infrarojo	193 nm UV
Efecto corneal	transparente	absorbe
Dimension del Pulso	500-800 fs	varios nanosegundos
Frecuencia repetición	Multi-KHz	Varios cientos Hz
Fluencia	1-10 J/cm ²	150-250 mJ/cm ²
Tamaño spot	varias micras	0,65-6,5 mm
Interacción	mediado por plasma	fotoablación directa

TABLA 1. Diferencias técnicas entre láser excimer y de femtosegundo

Hay comercializados dos tipos de dispositivos²⁷⁰:

- Los basados en alta energía y baja frecuencia, como el Intralase[®] (*Abbott Medical Optics Inc., Santa Ana, California*), que operan en el rango de microjulios (μJ) de energía y kilohercios (kHz) de frecuencia -sobre todo en los primeros modelos- que actúan liberando las burbujas de cavitación, que son las que crean el plano de escisión. Estos dispositivos tiene la ventaja de poder ser programados y ajustados para seleccionar el grosor y diámetro del flap, su centrado, así como el ancho y ángulo de la bisagra. El láser Intralase[®] cuenta con un anillo de succión de sistema manual que talla colgajos de morfología planar.

- Los basados en baja energía y alta frecuencia, como el FS200[®] (*Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, TX, USA*) y el Femto LDV[®] (*Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Switzerland*), que operan en el rango de nanojulios (nJ) de energía y megahercios de frecuencia (MHz), en los que, no son las burbujas de cavitación, sino el propio plasma, la primera fuerza impulsora en la creación del plano de disección, siendo el corte más parecido al creado por el microqueratomo mecánico; por eso, los pulsos deben estar contiguos unos a otros para un buen tallado que permita un fácil manejo del flap²⁷⁰. El Femto LDV[®] se basa en un centrado mecánico y precisa de un anillo de succión determinado para cada diámetro de flap y de la aplicación de diferentes láminas en función del espesor de flap deseado (Femto LDV[®]) creando colgajos de morfología planar. El FS200[®] se basa en un único anillo de succión automático, con cabezal de aplanamiento para colgajos de morfología planar.

Los primeros consiguen que cada spot cree una burbuja de cavitación expansible tal, que permite más separación entre cada pulso de láser, mientras que los segundos, como hemos dicho, precisan de una menor separación entre pulsos y una mayor frecuencia²⁷⁰.

Cuanto más corto es un pulso, menor umbral de fluencia se requiere para vaporizar el tejido, por tanto, se requiere menor energía y la burbuja de cavitación generada es menor; cuanto más energía utilizada, mayor choque de onda, mayor alteración tisular y mayor burbuja de cavitación se genera, lo que puede, incluso, impedir la consecución de los pulsos restantes e interrumpir el tratamiento de corte del tejido²⁶⁶.

Se ha visto, por un lado, que el femtosegundo a las 24 horas de su aplicación provoca mayor muerte celular por necrosis -al contrario que el microqueratomo mecánico, que ocasiona la muerte celular por apoptosis-, lo que favorece, per se, una mayor inflamación tisular, y por otro, que existe una correlación directa entre el nivel de energía del láser, la muerte celular y el infiltrado de células inflamatorias²⁷¹.

En un estudio comparativo in vitro entre femtosegundos de alta y baja energía, Riau y colaboradores²⁷², encontraron que no había expresiones de fibronectina, ni signos de muerte celular en el plano de escisión a las 4 y 24 horas del tratamiento con el láser de baja energía, pero sí a las 24 horas del grupo tratado con láser de alta energía. No hallaron diferencias significativas en cuanto a la homogeneidad del lecho del flap y encontraron un incremento en la fuerza de adhesión del mismo a las 24 horas en ambos grupos, que era mayor en el de alta energía, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Los dispositivos actuales están siendo diseñados para utilizar, cada vez, menor energía, consiguiendo una menor muerte celular, menor liberación de citoquinas y menor inflamación postoperatoria, menores complicaciones asociadas y mejores resultados de corte²⁷³. No obstante, desconocemos si entre los diferentes dispositivos existentes podrían detectarse diferencias iniciales en cuanto a recuperación visual postoperatoria.

El flap corneal se realiza creando, en primer lugar, un plano de resección horizontal entre la lamelas del estroma, seguido de pulsos en patrón circular en la periferia, que crean un plano vertical de diámetro y profundidad programadas. Esto permite el ajuste de su grosor, consiguiendo flaps más delgados que con el microqueratomo mecánico de la cirugía LASIK convencional²⁷⁴⁻²⁷⁶, con una menor variabilidad de su espesor^{277,278} y con una mayor homogeneidad entre el centro y la periferia, al ser, morfológicamente, un flap planar -no meniscado, como realiza el microqueratomo mecánico, dependiente del espesor corneal y de la queratometría-²⁷³. Esto se consigue gracias a la superficie de un cabezal de aplanación corneal, que junto a un anillo de succión, que genera un incremento de la PIO, alinean y aplanan la superficie de la córnea, dándole estabilidad, mientras el láser pasa a través del tejido estromal.

Existen dos tipos de cabezales de aplanación, que dependen del diseño de cada láser²⁷⁰:

- *Cabezales planos*, que requieren un mayor nivel de succión y un mayor incremento de la PIO, con una pérdida transitoria de la visión para el paciente (FS200[®], Intralase[®] y Femto LDV[®]).

- *Cabezales curvos*, cuyo diseño es más parecido a la propia curvatura corneal y requieren un menor nivel de succión, aunque esto origine una mayor tendencia a la pérdida de succión y una cierta incertidumbre en el correcto tallado del flap (VisuMax[®] -Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany-, Victus[®] -Bausch & Lomb, Technolas Perfect Vision -, Lensx[®] -Alcon LenSx Inc, Aliso Viejo, California-).

El tallado del colgajo se realiza en un tiempo de entre 10-40 segundos, dependiendo de cada dispositivo, y puede realizarse siguiendo diferentes patrones que se pueden seleccionar o no, dependiendo del fabricante :

- en *espiral*, en el que el láser avanza de forma concéntrica desde el centro hasta la periferia (FS200[®], Intralase[®]).

- en *trama*, en el que el láser comienza creando la bisagra del colgajo y demarcando el perímetro del colgajo, para avanzar desde fuera hacia el centro del mismo (Femto LDV[®], FS200[®], Intralase[®])

- en *doble patrón en trama*, en el que el láser hace un doble barrido por el plano de resección (FS200[®], Intralase[®]).

3.5 Influencia de la edad en los resultados

Ya hemos visto cómo la córnea es un tejido viscoelástico y cómo los resultados visuales y refractivos después de la cirugía dependen de dos factores relevantes, por un lado la respuesta cicatricial del tejido y por otro el impacto biomecánico que ésta infiere sobre la córnea, factores que dependen, en parte, de la respuesta individual de cada sujeto. Pero también hay que tener en cuenta que la viscoelasticidad corneal sufre un cambio progresivo con los años que favorece una tendencia a la rigidez, a lo que hay que sumar a una cierta pérdida, también, del contenido de agua a nivel estromal^{280,281}.

Por esta razón, la edad del paciente es un factor a tener en cuenta cuando se plantea la cirugía. Aunque, tanto la cirugía de superficie^{282,283} como el LASIK²⁸⁴ se han visto efectivos para mejorar la agudeza visual en niños con ametropías y ambliopías severas refractarias a tratamientos convencionales^{283,285}, no deja de ser significativa su baja predictibilidad, con una tendencia a la hipocorrección²⁸² y a la regresión²⁸³.

En cuanto a la población adulta, los sujetos jóvenes tienen una mayor respuesta cicatricial e inflamatoria que favorece la regresión refractiva, mientras que los sujetos de edad más avanzada ven disminuida esta respuesta²⁸⁶, que se podría manifestar en una hipercorrección secundaria a tratamientos con láser excimer, hecho que ha sido confirmado en algunos estudios, donde se ha visto una correlación entre la edad y la refracción residual, con una hipercorrección en sujetos en edad presbita^{287,288} y una mayor predictibilidad y eficacia en pacientes jóvenes²⁸⁸.

Por esta razón se ha visto necesario el ajuste de los nomogramas a la hora de programar los tratamientos, tanto en LASIK como en cirugía de superficie, para mejorar la predictibilidad de los procedimientos²⁸⁹. Luger y colaboradores²⁸⁷ han propuesto un ajuste calculando una hipercorrección para los pacientes jóvenes (5% menos por debajo de los 28 años) y una hipocorrección para los pacientes de mayor edad (10% más en mayores de 53 años), en base a tres factores: por un lado, la refracción a corregir y la capacidad de acomodación, asumiendo la mejor tolerancia de los sujetos jóvenes a cierto grado de hipermetropía por la capacidad de acomodación y de los sujetos de edad avanzada a la miopía por la limitación para acomodar, y por otro lado, por el contenido de agua intracorneal, que como hemos comentado, disminuye con la edad, lo que afectaría a los resultados, dado que cuanto más hidratada está la córnea, la ablación es menos efectiva²⁹⁰⁻²⁹².

En cuanto a los procedimientos de superficie, sabemos que con el uso de MMC, como más adelante explicaremos, la predictibilidad muestra una mayor variabilidad, debido a la hipercorrección que induce por la menor respuesta corneal²⁹³. Esto ha de ser tenido en cuenta a la hora de programar los tratamientos; se han propuesto nomogramas con una hipocorrección entre un 10%²⁹⁴ y un 20%²⁹³, aunque no está clara en la población de mayor edad una hipocorrección ajustada a la pérdida de respuesta que, per sé, ya manifiestan, sumada a la de la MMC.

En cuanto a las diferencias entre LASIK femtosegundo y mecánico, no está clara la ventaja que, supuestamente, aportaría el primero en la población presbita, al generar menor impacto en la biomecánica corneal, porque no hay estudios diseñados con tal fin hasta la fecha.

3.6 Formas de medir los resultados refractivos

3.6.1 Estandarización de medidas de la agudeza visual

El objetivo de los procedimientos refractivos con láser es la corrección permanente de la ametropía, manteniendo o mejorando el alcance la visión del paciente, sin precisar gafas o lentes de contacto.

Cuando hablamos de la agudeza visual en la práctica clínica, nos referimos al alcance de resolución espacial²⁹⁵, o lo que es lo mismo, al alcance que el paciente tiene para definir un objeto a cierta distancia. Para ello se han desarrollado distintas escalas de medida que unifican estos valores de forma universal, en las que se han establecido una serie de líneas de visión que cuantifican su alcance, de menor a mayor valor y en un determinado rango, dependiendo de las tablas optométricas utilizadas.

La función del sistema visual tiene un desarrollo geométrico, por lo tanto, el tamaño de las letras de cada línea de los optotipos siguen una progresión geométrica²⁹⁶ en escala logarítmica, establecida de 0.1 unidad logarítmica²⁹⁷, que equivaldría al cambio de tamaño de letra en base a un factor de 1.2589 entre líneas, y que ha dado lugar a la notación logMAR (logaritmo del mínimo ángulo de resolución); esta no es, en sí, un tipo de tabla optométrica, sino que el término se refiere a la notación geométrica que expresa la agudeza visual, basada en los principios de Bailey y Lovie²⁹⁶. La sensibilidad de la escala logMAR para baja visión ha favorecido su utilización en cartas como la ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)²⁹⁸, utilizada de forma universal en ensayos clínicos y estudios de población, o la carta de Bailey-Lovie²⁹⁶; no así sucede con la escala decimal que, al contrario, para baja agudeza visual es más compacta y las notaciones menores²⁹⁹, presentando una mayor sensibilidad para registrar agudezas visuales altas, cuyas medidas, en muchas ocasiones, superan los límites de la escala logMAR (la progresión va desde -0.03 hasta 1.0 en la mayoría de cartas), como sucede en población adulta joven y sana^{300,301}.

LogMAR	VAR	Snellen (Metric)	Snellen (Imperial)	~ Decimal	Number of letters*
-0.30	115	6/3	20/10	2.0	100
-0.20	110	6/3.8	20/12.5	1.60	95
-0.10	105	6/4.8	20/16	1.25	90
0.00	100	6/6	20/20	1.00	85
0.10	95	6/7.5	20/25	0.80	80
0.20	90	6/9.5	20/32	0.63	75
0.30	85	6/12	20/40	0.50	70
0.40	80	6/15	20/50	0.40	65
0.50	75	6/19	20/63	0.32	60
0.60	70	6/24	20/80	0.25	55
0.70	65	6/30	20/100	0.20	50
0.80	60	6/38	20/125	0.16	45
0.90	55	6/48	20/160	0.125	40
1.00	50	6/60	20/200	0.10	35
1.30	35	6/120	20/400	0.05	20
1.60	20	6/240	20/800	0.025	5
2.00	0	6/600	20/2000	0.01	-

Tabla 2. Escala de visión LogMAR y sus correspondencias.

La escala Snellen es la más utilizada en Estados Unidos, mientras que la escala decimal tiene un uso mayoritario en Europa, lo que ha dado lugar a múltiples publicaciones en diferentes escalas cuando se estudia la agudeza visual. Por esta razón, cuando se registra la media y desviación estándar de un grupo de estudio, se ha propuesto como “gold estándar” convertir los valores de visión a escala logMAR para calcular su media³⁰², ya que usar los valores en otras escalas, parece que podría llevar a resultados erróneos^{297,303}. Sería preciso conocer si en una población joven, sometida a cirugía sustractiva corneal, las diferentes escalas manifestarían, también, diferente sensibilidad estadística en cuanto a resultados visuales. (La **Tabla 2** muestra la progresión de las diferentes escalas de visión.)

3.6.2 Medición de los resultados de la cirugía refractiva

Son tres los parámetros de valoración de los resultados tras cirugía refractiva, con los cuales objetivar la calidad, la fiabilidad y la precisión de sus resultados:

- La *Seguridad* se define como el parámetro que mide la incidencia o severidad de las complicaciones quirúrgicas de un procedimiento; en cirugía refractiva este parámetro se calcula en base a la pérdida de líneas de visión después del procedimiento con la mejor corrección (AVcc) (**Tabla 3**). Matemáticamente, el cálculo del índice de seguridad se realiza mediante un cociente entre la agudeza visual con corrección (AVcc) postoperatoria y la AVcc preoperatoria, siendo aceptado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos un índice de seguridad por debajo del 5%³⁰⁴. Esto significa que la AVcc después de un procedimiento no puede ser menor del 5% que la AVcc antes del mismo. En términos generales, en todos los estudios se admite una pérdida de visión de 2 o más líneas, logMAR o la escala de Snellen, como referencia para la estimación en la seguridad de un procedimiento refractivo y su relación con complicaciones quirúrgicas.

INDICE DE EFICACIA	(AVsc postoperatoria / AVcc preoperatoria)
INDICE DE SEGURIDAD	(AVcc postoperatoria / AVcc preoperatoria)

TABLA 3. Fórmulas para el cálculo de los índices de Seguridad y Eficacia.

- La *Eficacia* de un procedimiento guarda relación con el grado en que se alcanza el objetivo del mismo (**Tabla 4**). En cirugía refractiva se acepta una AVsc igual o por encima del 50%, que según la escala de Snellen corresponde a 20/40 y en logMAR a +0.3³⁰⁴.

- La *Predictibilidad* es el parámetro que indica la probabilidad de que un procedimiento alcance la corrección deseada. En cirugía refractiva se considera una refracción postoperatoria, medida en EE, que oscile ente ± 0.5 D y ± 1.00 D³⁰⁴.

4. TÉCNICAS DE ABLACIÓN CORNEAL CON LÁSER EXCIMER

4.1. Técnicas de cirugía de superficie corneal

La inclusión del láser excimer ha estimulado la continua búsqueda a lo largo del tiempo de nuevas técnicas con el fin de encontrar aquellos tratamientos más sencillos, mínimamente invasivos, que generen el menor disconfor al paciente y que a su vez sean más precisos, seguros y reproducibles. Los procedimientos de superficie abarcan principalmente tres técnicas para fotoablaciones sobre el estroma corneal anterior, siendo muy populares en sus comienzos para remodelar la curvatura de la misma, aunque con la aparición de las técnicas lamelares tuvo unos años de declive. Actualmente, la necesidad de ampliar el rango de población que estas últimas no pueden abarcar, ha vuelto a suscitar el interés por las técnicas de superficie corneal³⁰⁵⁻³⁰⁸. Vamos a comenzar describiendo el LASEK, ya que es la técnica objeto de estudio de esta tesis, aunque cronológicamente no fuera la primera de la técnicas de superficie ocular.

4.1.1 *Queratectomía subepitelial asistida por láser excimer (LASEK)*

Técnica popularizada por Camellin³⁰⁹ ya había sido experimentada con anterioridad³¹⁰, es un procedimiento sobre superficie corneal que combina tanto elementos de la PRK- que veremos más adelante-, como de LASIK, que crea un plano de clivaje entre la lámina lúcida y la lámina densa de la membrana basal epitelial, creando un colgajo epitelial que, una vez levantado, se repliega sobre una bisagra superior para realizar, igualmente, la ablación sobre la capa de

Bowman y estroma anterior y una vez finalizada, este se reposiciona sobre el lecho estromal residual, como en el LASIK.

Las ventajas que se le atribuyen a esta técnica son, que evita, por un lado, las complicaciones que tiene el LASIK en cuanto al tallado del flap y la alteración sobre la biomecánica corneal, cuya consecuencia potencial es la ectasia postquirúrgica, ya que el lecho residual es mayor y, por otro, que disminuye la incidencia de Haze corneal descrito con la técnica precursora -(PRK)-³¹¹, podría mejorar las molestias postoperatorias de ésta, y ofrecería, supuestamente, una más rápida recuperación visual^{310,312,313}.

Además, la desepitelización con alcohol parece que facilita un debilitamiento mayor de las uniones de la membrana basal del epitelio a la capa de Bowman, un replegamiento más continuo del flap y una superficie de tratamiento más homogénea^{314,315}.

Esta técnica está indicada en ojos con determinadas características como son córneas finas, alteraciones de la membrana basal del epitelio, erosiones recurrentes, características anatómicas que pueden alterar el resultado del corte del flap con el uso del microqueratomo, ojo seco o aquellos ojo susceptibles de sufrir traumatismos oculares¹⁵².

4.1.1.1 Técnica quirúrgica

Según estudios *in vivo*³¹⁶, para preservar la integridad del flap ante la exposición del alcohol al 20%, es recomendable mantenerlo durante menos de 45 segundos antes de retirarlo; a los 30 segundos hay una alteración de la superficie epitelial, capa basal y membrana basal, aunque mantienen la adherencia, fundamental para poder proteger el estroma ablacionado, ya que esta última se cree es la responsable de proporcionar estabilidad e integridad al epitelio, lo que lo hace viable³¹⁰, mientras que exposiciones prolongadas alteran la adherencia entre dichas capas.

Otros estudios *in vitro*³¹⁷ verificaron la viabilidad del flap epitelial tras LASEK, así como la pérdida de células viables ante exposiciones a alcohol por

encima del 25% o por más de 35 segundos a una concentración del 20%; concretamente, con exposiciones de 40 segundos con alcohol al 20%, un 10% de células fueron viables, y después de 8 horas el porcentaje caía hasta por debajo de 1%, debido a la apoptosis celular que se desencadena.

Con el tiempo se ha ido reforzando la ventaja del uso de alcohol para tratamientos de superficie frente a otras técnicas³¹⁸; estudios recientes con microscopía confocal encuentran resultados mejores, con una menor reflectividad en el estroma anterior tras el tratamiento, una más rápida y menos traumática separación del epitelio e iguales resultados visuales y refractivos^{319,320}.

La utilidad de mantener el flap viene originada por el efecto barrera que interferiría en la reacción epitelio-estroma y en la influencia de la lágrima como transportadora de citoquinas, al menos en el margen del flap, por lo que favorecería una menor apoptosis marginal de queratocitos³¹⁶.

4.1.1.2 Complicaciones: haze corneal

Los tratamientos de superficie (LASEK, PRK y Epipolis-LASIK) generan una doble lesión: por un lado el epitelio corneal y por otro el estroma anterior que, como hemos comentado, potencia una mayor respuesta cicatricial por la interacción epitelio-estroma, con la consecuente apoptosis de queratocitos y migración de los queratocitos circundantes hacia la zona de lesión, la transformación de algunos queratocitos hacia miofibroblastos -por las citoquinas liberadas en respuesta al epitelio dañado- cuya estructura celular provoca más dispersión de la luz y que además participan en la aparición de una matriz densa hiperfibrótica rica en colágeno tipo III, que guarda relación con la pérdida de la transparencia corneal.

La mayor incidencia de haze se describió con la primera generación de láseres excimer debido a la configuración de su haz³²¹, pero con la aparición de nuevas generaciones, se han ido perfeccionando hasta conseguir una considerable reducción de su incidencia, aunque no su desaparición completa.

El mayor factor predictivo del haze en tratamientos de superficie son el grosor corneal y grado de ablación realizada³²² según la corrección refractiva deseada, que ya hemos visto con la ecuación de Munnerlyn, además, de un incremento en la irregularidad de la superficie de ablación que facilitaría una peor recuperación de la membrana basal del epitelio cuanto mayor es el grado de refracción corregida³²³.

Parece que la irregularidad de la superficie también está relacionado con el grado de astigmatismo corregido, ya que la interfase entre el eje más plano y más curvo en correcciones muy altas podría favorecerlo y ser factor predisponente al haze³²⁴, manifestándose con astigmatismo irregular y pérdida de AVsc como AVcc, pudiendo llegar a convertirse en una de las mayores complicaciones tanto a corto, como a largo plazo. Suele manifestarse alrededor de una semana después de la intervención, haciendo pico máximo entre el mes y los tres meses del postoperatorio, y declinando lentamente con posterioridad³²⁵.

Están descritos casos de haze de aparición tardía -lo que en la terminología internacional es conocido como "*late on-set corneal haze*" (LOCH) de hasta más de 12 meses tras la ablación^{326,327}; parece que pudiera estar relacionado con la latitud y una mayor exposición a los rayos ultravioletas³²⁸, a otros factores biológicos, como estados hormonales, tipo de cicatrización³²⁹ -que son factores predisponentes incluso para una mayor regresión refractiva tras PRK- o en pacientes que presentan cirugías corneales previas.

El recubrimiento del lecho estromal con el epitelio, previamente replegado, que se realiza con el LASEK, favorece la disminución de los cambios descritos en los queratocitos y la formación de la matriz densa y producción de colágeno modulada por las citoquinas procedentes de la película lacrimal³¹¹, ya que independiza las cicatrizaciones del epitelio y del estroma anterior, pero podría generar un retardo en la reepitelización²⁴⁸.

Esquenazi y colaboradores³³⁰ en un estudio in vitro con tratamiento simultáneo de PRK vs LASEK contralateral, en dos grupos para baja y alta miopía, encuentran resultados parecidos entre PRK y LASEK para los

tratamientos de baja miopía pero, sin embargo, encuentran diferencias significativas en tratamientos para mayores grados de miopía, con una menor apoptosis de queratocitos, menor recuento de miofibroblastos y condroitín sulfato en aquellos ojos tratados con LASEK respecto a aquellos tratados con PRK.

4.1.1.3 Mitomicina C en ablación de superficie

Han sido investigados varios grupos de fármacos moduladores de la cicatrización corneal con el fin de reducir la incidencia del haze corneal tras tratamientos de superficie corneal³³¹⁻³³⁴, aunque la MMC es la que ha ganado más popularidad, pero su uso es un tema aún controvertido.

Se trata de un antibiótico antitumoral perteneciente a la familia de las quinolonas que actúa como potente agente alquilante modulador de la cicatrización corneal que, por su efecto antiproliferativo, inhibe la replicación de RNA y DNA celular y la síntesis de proteínas, así como a nivel celular y molecular inhibe, por su efecto citotóxico, la proliferación y diferenciación de fibroblastos y consecuentemente, la formación de miofibroblastos³³⁵⁻³³⁷, responsables de la formación del haze corneal tras la ablación, y cuya intensidad es proporcional al número de fibroblastos activos y de la matriz extracelular³³⁸ -sobre todo del colágeno-.

A pesar de la evidente reducción del haze³³⁹ tanto en PRK primaria, en procedimientos secundarios (retoques o queratotomía radial), como en queratectomía fotorrefractiva (PTK)³⁴⁰, es aún un tema en revisión sobre los efectos a largo plazo, dosis y tiempo de exposición adecuados en relación a su toxicidad y la posible afectación subclínica a nivel de la estructura celular corneal y del segmento anterior.

La dosis estándar de MMC (0.02%) viene establecida en base a la experiencia previa en su uso para la cirugía filtrante en el glaucoma³⁴¹, como en la cirugía de pterigium³⁴², aunque hay estudios que revelan buena efectividad a dosis menores de la estándar.

Thornton y colaboradores³⁴³ encuentran mejores resultados con MMC 0.002% para baja-moderada miopía y profundidades de ablación menores y no tanto en miopía alta y/o profundidades de ablación mayores, y en ambos casos con resultados significativamente mejores que sin el uso de la misma.

En otro estudio de los mismos autores³⁴⁴ que compara la aplicación de MMC 0.02% y 0.002%, los resultados son mejores en cuanto a la aparición de haze en el grupo que recibió MMC 0.02% y a favor del subgrupo con alta miopía y más profundidad de ablación.

A dosis de MMC 0.01%, Camellin²⁹³ observa una reducción post LASEK del haze tanto en los ojos tratados, como en los no tratados, para baja como alta miopía, pero con diferencias significativas entre los que recibieron MMC y los que no la recibieron, y con un haze grado I máximo para el grupo de baja miopía (6.4%) y II para el de alta miopía (3.6%).

En moderada y alta miopía, Carones y colaboradores²⁹⁴ encuentran óptimos resultados en un estudio prospectivo aleatorizado de 60 pacientes entre -6 y -10D con nula aparición de haze grado >1 en los ojos tratados con MMC 0.02%, frente a un 63% en los ojos no tratados, y una predictibilidad de 87% de ojos con $\pm 0.5D$ de la refracción deseada en el grupo de estudio frente al 47% del grupo control a los seis meses de seguimiento, y encuentran unos significativamente mejores resultados en cuanto a AVsc y AVcc en ojos tratados con MMC.

Otros estudios refuerzan estos resultados; Bedei y colaboradores³⁴⁵ publican sus resultados a 12 meses para alta miopía, encontrando, también, menor incidencia de haze en el grupo tratado con MMC, una mejor AVcc y una mayor predictibilidad. Gambato y colaboradores³⁴⁶ publican sus resultados en seguimiento entre 12 y 36 meses en tratamiento en alta miopía, encontrando los mismos buenos resultados visuales e incidencia de haze, aunque ellos no encuentran una mayor predictibilidad con MMC.

Aunque aún hoy no hay consenso respecto a la dosis menos tóxica y más efectiva de MMC, es mayoritariamente aceptado el uso de ésta a concentraciones de 0.02%, sobre todo para alta miopía^{294,344-346}.

En cuanto al tiempo de exposición, Netto y colaboradores³³⁷ en un estudio animal con tratamientos LASEK para alta miopía a diferentes tiempos (2 minutos, 1 minuto y 12 segundos) y concentraciones de MMC (0.02% y 0.002%), observan aparición de haze grado 0.5 en algunos ojos para todos los grupos con MMC y grado 1 en los de menores dosis y tiempos, y hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió MMC 0.02% durante 2 minutos y el que recibió MMC 0.002% durante 12 segundos, donde también se observó una mayor densidad de miofibroblastos que en el primero, aunque sin diferencias clínicas entre ambos. Todos los grupos que recibieron alguna dosis de MMC tuvieron una menor densidad de queratocitos en estroma anterior comparado con los grupos que no recibieron MMC, y en seguimiento a corto y largo plazo entre los grupos que recibieron MMC se encontró una mayor densidad en el que recibió menor dosis y tiempo de exposición. No se encontraron alteraciones tóxicas en la córnea al final del seguimiento.

Aunque la MMC a bajas dosis y a dosis estándar se muestra efectiva y segura, no existe un tiempo de exposición óptimo, recomendándose los menores tiempos de aplicación posibles (entre 12 y 60 segundos) en base a la profundidad de ablación realizada^{347,348}.

Se ha descrito una mayor variabilidad en cuanto a la predictibilidad, con una tendencia a la hipercorrección en tratamientos LASEK con uso de MMC, tanto en tratamientos para moderada, como para alta miopía, pero sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice de seguridad²⁹³. Se han propuesto nomogramas con una hipocorrección del 10%²⁹⁴ al 20%²⁹³ para compensarla.

Sy y colaboradores³⁴⁹ en un estudio retrospectivo reciente, encuentran una variabilidad significativamente mayor en cuanto a resultados refractivos en tratamientos de superficie con la aplicación de MMC al 0.02% que sin ella, y que

en LASIK, aunque sin diferencias significativas en la AVsc postoperatorios entre los tres grupos

La toxicidad de la MMC en relación a la posible vulnerabilidad del endotelio, con un entramado celular monocapa y amitótico, ha generado inquietud debido a la apoptosis que sobre otras células genera este fármaco. La aplicación de MMC en ensayos animales sobre el estroma generaría un edema corneal dosis dependiente con apoptosis de queratocitos, disminución de la densidad endotelial, polimegetismo y pleomorfismo, y disminución de la transparencia corneal en seguimiento a corto plazo de dos semanas³⁵⁰.

Hay algunos estudios que refuerzan este hallazgo y detectan un paso hacia el estroma profundo y endotelio, con la consecuente pérdida de células endoteliales³⁵¹. Por el contrario, otros han encontrado, incluso, un mayor recuento postoperatorio³⁴⁸ lo que no arroja conclusiones finales al respecto. El ajuste a menores tiempos de exposición a la MMC respecto de las recomendaciones iniciales -120 segundos- mejoraría las consecuencias de sus efectos tóxicos sobre el endotelio. Algunos estudios al respecto así lo manifiestan^{352,353}.

Se han descrito otras complicaciones de forma aislada, como edema corneal permanente³⁵⁴ a dosis estándar.

La MMC no impide la regeneración del epitelio tras su utilización a la concentración y con los tiempos de aplicación indicados, pero se ha encontrado un incremento de GCC tras cirugía de superficie que ha generado controversia acerca de si se produciría a costa de un engrosamiento epitelial^{355,356} o estromal²⁵⁶. Este engrosamiento del epitelio guarda relación con el tamaño de la zona óptica ablacionada (≤ 5 mm), y también con su profundidad, debido a un borde más abrupto.

Se sabe que ante la ablación se produce una hipertrofia de la capa basal que homogeniza la superficie, pero también lo hace el epitelio, si ésta no lo logra completamente²⁵⁴, lo que sugiere una relación entre la regresión refractiva descrita tras ablación de superficie y este engrosamiento epitelial³⁵⁶, que como sabemos,

influye en el poder dióptrico corneal³⁵⁷, y por lo tanto, pudiera afectar al resultado refractivo final. La MMC tampoco retarda su crecimiento^{258,294}, ni impediría su hiperplasia, ni la del estroma corneal³⁵⁹.

En conclusión, hasta hoy no se ha encontrado un criterio universal sobre el uso de MMC. Es un tema discutido aún el grado de profundidad de ablación, el grado de miopía y el índice de profundidad de ablación/grosor corneal adecuados para su uso, así como, si afectaría a la estabilidad de la córnea la depleción de queratocitos, o la toxicidad que la absorción pudiera generar en endotelio o el segmento anterior del ojo, son temas en revisión.

4.1.2 Otras técnicas de superficie corneal

4.1.2.1 Queratectomía fotorrefractiva (PRK)

La primera de ellas, en orden cronológico de las técnicas modernas, es la Queratectomía Fotorrefractiva (PRK). Fue aprobada en EE.UU por primera vez por la Food and Drugs Administration (FDA) en 1995 para tratamientos de miopía y tres años más tarde para tratamientos de hipermetropía³⁶⁰ y para astigmatismo miópico simple y compuesto³⁶¹, manteniéndose como técnica refractiva fundamental hasta finales de dicha década y primeros años del siglo que transcurre, tras la aparición del LASIK.

Indicada básicamente hoy en día para tratamientos de baja-moderada miopía e hipermetropía, en pacientes con córneas con paquimetrías < 500 micras o planas, con queratometrías $\leq 39D$, en ciertas patologías de la membrana basal, o pacientes con perfil de alto riesgo de traumatismos oculares por determinadas actividades deportivas¹⁰⁴.

- Técnica quirúrgica: se realiza a nivel de la capa de Bowman y estroma anterior de la córnea; previamente se realiza la desepitelización de la córnea mediante diferentes técnicas: una opción es utilizando alcohol etílico al 18-20%^{362,363}, otra mediante raspado epitelial con bisturí o con bastones de celulosa³⁶⁴, o mediante cepillado³⁶⁵ y por último mediante el láser excimer³⁶⁶, lo que se conoce como tratamiento Transepitelial.

Con la desepitelización manual se han descrito arañazos y cortes en la capa de Bowman y restos de epitelio^{367,368}, lo que parece determinante en los resultados. La ventaja de la desepitelización con alcohol frente al bisturí, es la facilidad para retirar el flap epitelial y la regularidad y homogeneidad de la superficie, lo que parece mejorar la incidencia de haze y mantener una mejor regularidad de la córnea a largo plazo³⁶⁹ aunque pudieran quedar restos de células epiteliales³⁶⁸, a pesar del uso de etanol, que deben ser retiradas antes del tratamiento.

Por otro lado, la utilización del láser excimer para la desepitelización, en algunos estudios arrojan resultados de una hipercorrección para mismos espesores de ablación del estroma³⁶⁶ aunque los resultados son comparables en cuanto a seguridad y estabilidad³⁷⁰, además de permitir el tratamiento láser completo y continuo tanto del epitelio como del estroma, lo que podría influir en las mejora de los resultados al acortar el tiempo quirúrgico y el riesgo de deshidratación corneal. Por último, el cepillado del epitelio también parece dar buen resultado en cuanto a homogeneidad de la superficie y rapidez de la técnica³⁶⁸.

Una vez eliminado el epitelio se seca la zona óptica con un bastón de celulosa y se realiza la ablación sobre la capa de Bowman y estroma anterior, que al finalizar se irriga con solución salina balanceada. Por último, se coloca una lente terapéutica para mejorar la molestias postoperatorias que genera la pérdida epitelial, que algunos autores³⁷¹ sugieren ser mayor con el tratamiento transepitelial que desepitelizándola mecánicamente, aunque sin diferencias significativas en el tiempo de cicatrización.

- Evolución postoperatoria: el dolor postoperatorio asociado a esta técnica guarda relación con el tiempo de reepitelización, que es máximo las primeras 24 - 48h y se mantiene hasta la reepitelización corneal completa, alcanzando a los seis meses de la intervención el grosor epitelial previo a la cirugía²⁵⁶. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tópicos es efectivo^{372,373}, aunque se han descritos casos de melting y adelgazamiento de la córnea debido a su uso³⁷⁴⁻

³⁷⁷.

El retardo en la recuperación visual y el desarrollo de haze corneal, son algunos de los inconvenientes que presenta esta técnica. La pérdida de transparencia corneal o haze^{201,204,378-380} aparece entre el primer y tercer mes de la cirugía, pudiendo retardarse la desaparición hasta los seis meses; pero en series a largo plazo muestra una disminución progresiva en todos los casos con ligeros cambios residuales a los 12 años, propios de la cirugía^{305,381}.

- Indicaciones: su indicación para tratamientos de miopía baja-moderada (EE 6D) e hipermetropía baja (EE 4D) han demostrado ser eficaces, a pesar de que los tratamientos miópicos tienden a la hipercorrección durante los primeros tres meses tras la cirugía de forma proporcional a la ablación realizada, como se ha comentado, regresando a la ametropía transcurrido este tiempo, y en algunos casos regresando a la miopía entre los tres y los seis meses tras la cirugía²⁰⁴, estabilizándose a partir de los seis hasta los dieciocho meses y no progresando transcurridos entre doce y dieciocho meses^{378,382} con independencia del grado de miopía corregido.

El seguimiento a más largo plazo realizado hasta el momento³⁸³, de entre 17 y 20 años tras PRK en una serie de 46 ojos con baja-moderada miopía y zona óptica de 6 mm, se encuentra un incremento miópico no significativo entre el año y los 18 años de la cirugía en toda la cohorte, aunque destaca una miopización estadísticamente significativa en el subgrupo de menos de 40 años y en mujeres, no encontrando diferencias significativas entre subgrupos de baja y moderada miopía, con una significativa reducción del haze corneal entre 1 año y 20 años, persistiendo en dos casos (4%) un haze grado 0.5 a los 18 años, sin afectación de la agudeza visual. Estos resultados se ven reforzados por otros seguimientos a largo plazo tras PRK³⁸⁴⁻³⁸⁶.

Los inconvenientes que presenta esta técnica, como es el retardo en la recuperación de la agudeza visual, el dolor postoperatorio y la imposibilidad de tratar miopías altas, suscitaron el interés en la queratomileusis, que dio lugar, como veremos más adelante, a la Queratomileusis in situ con láser excimer (LASIK), una técnica, que a diferencia de las originarias, ya no tallaba el lentículo, sino que el tratamiento se realizaba sobre el mismo lecho estromal.

4.1.2.2 *Epipolis-laser in situ queratomileusis (EPILASIK)*

Introducida por Pallikaris³⁸⁷, esta técnica surgió como una alternativa al uso del alcohol para desepitelizar la córnea en el LASEK. Utiliza un epiqueratomo que separa de forma mecánica el epitelio, con la supuesta ventaja de mantener una mayor viabilidad del flap epitelial, una menor incidencia de haze, al mejorar la cicatrización, y un menor discomfort postoperatorio. Mediante un sistema de succión, el epiqueratomo avanza a la largo de la superficie corneal, separando el epitelio por debajo de la membrana basal³⁸⁸, dejando una bisagra nasal de 2-3 mm para replegar el epitelio desprendido mientras se aplica el laser excímer sobre el lecho estromal. Una vez finalizado, como en el LASEK, el epitelio se reposiciona sobre el lecho residual.

Estudios iniciales sobre los hallazgos histológicos en series de pacientes que recibieron tratamiento LASEK y Epilasik en ambos ojos respectivamente, encontraron una completa integridad de la membrana basal y un plano de clivaje más profundo en aquellos que recibieron tratamiento mecánico frente a los que fueron desepitelizados con alcohol³⁸⁸, lo que pudiera favorecer una mejor integridad epitelial, por la estabilidad que dicha membrana aporta al epitelio³¹⁰, y una mayor viabilidad.

Tratamientos de miopía comparando Epilasik y LASEK en modelos animales encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas a favor del Epilasik en cuanto a la apoptosis de queratocitos y la generación y proliferación de miofibroblastos, lo que conllevaría, teóricamente, a una menor incidencia de haze corneal³⁸⁹, y se encontraron también una menor cantidad de factores transformadores β (TGF- β 1) en la película lacrimal en tratamientos miópicos tras Epilasik que tras LASEK, con una correlación positiva entre este hallazgo y a la formación de haze en seguimiento a tres meses³⁹⁰.

En estudios comparativos posteriores entre técnicas de superficie in vivo los hallazgos obtenidos son variables; Hondur y colaboradores³⁹¹ encontraron resultados similares entre tratamientos LASEK y Epilasik en seguimiento a 12 meses, con igual resultado en eficacia y predictibilidad entre ambos grupos a 3, 6

y 12 meses, pero con una mejor recuperación visual en el primer mes de postoperatorio a favor del grupo LASEK frente al grupo Epilasik.

En otras series comparativas entre ambas técnicas se ven reforzados estos resultados; Teus y colaboradores³⁹² encontraron diferencias significativas en cuanto a AVsc a favor del LASEK frente al Epilasik en el postoperatorio inmediato (1 y 30 días) en una serie de 94 ojos, equiparándose a los 3 meses de seguimiento y con resultados, en cuanto a eficacia y seguridad, estadísticamente mejores a favor del grupo LASEK y una mejor predictibilidad al final de seguimiento, encontrándose con un 76.7% en el grupo Epilasik frente a un 88.8% en el grupo LASEK entre $\pm 0.5D$ de refracción residual.

O'Doherty y colaboradores³⁹³ no encontraron diferencias significativas entre grupos tratados con LASEK frente a Epilasik en una serie de menor tamaño muestral, con seguimiento a 1 y 90 días, aunque sí una mejor AVsc el primer día de seguimiento.

Este manifiesto retardo precoz de la recuperación visual tras Epilasik, pudiera estar favorecido por el comportamiento del estroma tras la liberación de citoquinas, los mayores niveles de proliferación de queratocitos activos que se generan mecánicamente que con respecto a la exposición con alcohol³¹⁸ o por la pérdida de transparencia que sufre el epitelio inmediatamente después del procedimiento y hasta la reepitelización completa, estimada entre 3 y 5 días³⁹⁴ que, según algunos estudios, tiene un mayor retardo tras Epilasik que tras PRK³⁹⁵.

La ventaja del LASEK viene dada por la menor liberación de citoquinas con la reposición del epitelio que cuando no se reposiciona, como sucede en la PRK³¹¹, lo que en principio también podría inferirse al Epilasik; sin embargo, el flap epitelial creado mecánicamente sufre una elongación para su replegamiento, lo que ocasiona, al reposicionarlo, un área mayor de recubrimiento que la de la zona ablacionada y un mayor discomfort³⁹⁶; esto ha llevado a plantear el desechar el flap tras Epilasik, dados los mejores resultados encontrados cuando se reposiciona el flap tras LASEK que tras Epilasik, aunque los resultados encontrados no mejoran significativamente, ni en la aparición del haze, ni en la

regeneración epitelial, ni en la recuperación precoz de la AVsc, y no muestra una mejora significativa en seguridad, eficacia y predictibilidad a medio y largo plazo^{397,398}.

Además, otra desventaja de esta técnica es la imprecisión de profundidad de cortes que se han descrito por debajo de la membrana basal, incluso llegando hasta estroma anterior³⁹⁹ describiéndose una mayor incidencia en las córneas con alteraciones de la capa de Bowman previas al tratamiento⁴⁰⁰.

4.2 Queratomileusis in situ con láser excimer (LASIK)

Desde que Pallikaris y colaboradores⁴⁰¹ -que acuñaron el término- publicaran los primeros estudios sobre córneas de conejos y más tarde sobre córneas en ojos ciegos⁴⁰², hasta hoy, el LASIK se ha convertido en la técnica de primera elección para la corrección de la ametropía.

La ventaja del LASIK reside en una más rápida recuperación visual para el paciente y con menos molestias postoperatorias, al contrario que los tratamientos sobre superficie³⁰⁴.

4.2.1 LASIK con microqueratomo mecánico

Esta técnica, al contrario que las cirugías de superficie, se realiza creando un colgajo laminar a una profundidad de corte que alcanza el estroma anterior, de manera que epitelio y capa de Bowman quedan íntegras. Al realizar el corte de un lenticulo sobre el estroma anterior de la córnea, de alguna manera, ésta se puede ver debilitada, ya que se produce una disrupción de las lamelas anteriores, que como ya sabemos, son las que proporcionan mayor estabilidad biomecánica a la córnea por su disposición oblicua (100-120 μm) y a pesar de transcurrido el tiempo de cicatrización, queda alterado. Debido a la presión intraocular, las lamelas periféricas superiores se edematizan y se engruesan, provocando una tracción de las lamelas centrales, lo que favorece un aplanamiento central y una córnea más oblata¹⁷⁶.

El microqueratomo consta de un cabezal de corte conectado a un motor y a un anillo de succión, y este a una consola de vacío, que genera su adherencia al globo ocular y una elevación de la PIO para garantizar su estabilidad, produciendo una elevación de la PIO estimada, dependiendo de las series, entre 70 mmHg³⁰⁴ y hasta 160 mmHg⁴⁰³. El cabezal de corte, que se fija al anillo de succión, lleva inserta una cuchilla desechable y una placa de aplanamiento, que cuando se conecta al motor, lo hace avanzar a través de la córnea y hace oscilar la cuchilla entre 6000 y 15000 ciclos por minutos, una vez la placa ha pasado por delante de ésta, aplanándola y deteniéndose antes de completar un corte de 360°, dejando libre una bisagra de tejido, lo que crea un colgajo incompleto que permite replegarlo para el tratamiento con láser y después reposicionarlo de forma precisa y sin necesidad de suturas.

Existen diferentes diseños de microqueratomos, entre los que existen dos grupos en cuanto a características técnicas: aquellos que tienen automatismo tanto de la cabeza como en la cuchilla (ACS[®] y Hansatome[®]) y aquellos con automatismo de la cuchilla, pero con mecanismo manual de la cabeza (Moria[®] SBK 2 y Barraquer-Carriazo[®])

El microqueratomo Hansatome[®] (Hansa Research and Development, Miami, Flo, USA y distribuido por Baush & Lomb Corporation) que es el que concierne a esta tesis, crea una bisagra superior que, en teoría, favorece que la acción natural del movimiento palpebral evite el desplazamiento del lentículo. Este microqueratomo permite la creación de flaps más grandes (8.5-9.5mm), lo que supone una ventaja a la hora de realizar tratamientos para la hipermetropía o de tratar miopías con grandes diámetros pupilares⁴⁰⁴.

Debido a la disposición y a la elevación de las guías, hace menos rozamiento con los párpados, el blefaróstato o con los aisladores de las pestañas, lo que lo hace más ventajoso respecto a otros. Una cuchilla desechable de acero se ensambla en la cabeza del microqueratomo (de 160 o 180 µm de profundidad de corte), a un adaptador y se conecta a un motor. Una consola de energía transmite la señal por compensación electrónica a la cabeza, confiriéndole una velocidad constante al motor, que avanza con una oscilación lateral de la cuchilla.

La ventaja de este microqueratomo con respecto a otros, es que realiza cortes de una mayor regularidad debido a una mayor velocidad del movimiento de oscilación de la cuchilla y un menor movimiento de traslación⁴⁰⁵.

Existe un modelo posterior, que es el Hansatome Compression zero[®] (Hansa Research and Development, Miami, Flo, USA y distribuido por Baush & Lomb Corporation), que dispone de un borde más redondeado del cabezal y el radio interno de la ranura del flap es más plano, por lo que minimiza el daño epitelial al paso del microqueratomo al generar menos fuera de corte y una menor compresión del flap⁴⁰⁶.

El grosor del colgajo que se crea cuando se realiza un LASIK, depende de la longitud de la cuchilla y su distancia a la placa, y en algunos modelos, de la velocidad de paso del microqueratomo⁴⁰⁷. Su tallado es crucial a la hora de garantizar resultados refractivos y visuales óptimos, así como garantizar la estabilidad en la biomecánica corneal, por lo que es necesario mantener un margen estrecho en cuanto a la variabilidad de su grosor, dado que colgajos muy gruesos podrían afectar al lecho estromal residual de seguridad¹⁷³ y colgajos muy delgados son susceptibles de sufrir cortes incompletos y botones centrales³⁰⁴. Se ha observado que en córneas con más de 48D existe una mayor propensión a colgajos finos e incluso a que se produzcan ojales, mientras que en ojos con córneas planas de menos de 40D tiende a realizar colgajos más pequeños y colgajos libres¹⁰⁶ (free cap). La elección de anillos de succión de mayor o menor tamaño evita, en parte, estas complicaciones.

La desviación estándar de los cortes mecánicos se estiman en torno a 20-40 μm ^{275,276}. Muchos estudios muestran una correlación positiva entre el grosor corneal preoperatorio y el grosor del flap⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰, aunque existen otros factores que pudieran influir en la variabilidad de su espesor, como la velocidad de traslación del cabezal⁴⁰⁷, o la presión del anillo de succión⁴¹¹ y la reutilización de las hojas de corte⁴⁰⁴.

El diámetro del flap depende, en parte, del modelo y el tamaño del anillo estimado por el fabricante, pero se ha observado una variabilidad que se estima en

una desviación estándar de menos de $0.4 \mu\text{m}^{410,412}$, dependiente de la curvatura corneal; a mayor curvatura mayor tamaño del flap⁴¹⁰; sin embargo no se ha encontrado correlación entre el GCC preoperatorio^{410,413}, el equivalente esférico o el grosor del flap, con el diámetro del mismo⁴¹⁰. El diámetro del flap puede condicionar los resultados, ya que diámetros demasiado pequeños dificultan la exposición del estroma durante la ablación del láser, y diámetros demasiado grandes pueden provocar sangrado de los vasos limbares con el corte de la cuchilla³⁰⁴.

En cuanto a la homogeneidad del lecho estromal tras el corte, se ha observado una asociación entre la velocidad de traslación⁴¹⁴ y la reutilización de las cuchillas^{404,413,415}, con una mayor rugosidad de su superficie.

Las complicaciones propias de crear un colgajo con microqueratomo mecánico son la creación de lentículos libres o parciales y ojales centrales del lentículo³⁰⁴, estrías del lentículo⁴¹⁶, que pueden afectar, tanto a los resultados visuales, como a la sensibilidad al contraste, o deslizamientos del flap^{417,418}.

4.2.2 LASIK con láser de femtosegundo

Como hemos comentado anteriormente, el colgajo corneal con láser femtosegundo se realiza creando, en primer lugar, un plano de resección horizontal entre las lamelas del estroma, seguido de pulsos en patrón circular en la periferia, que crean un plano vertical de diámetro y profundidad programadas, lo que permite una mayor predictibilidad para el tallado y espesor del flap^{277,419} que con el microqueratomo mecánico de la cirugía LASIK convencional²⁷⁴⁻²⁷⁶, con una menor variabilidad de su espesor^{277,278} y con una mayor homogeneidad entre el centro y la periferia, al ser, morfológicamente, un flap planar -no meniscado, como realiza el microqueratomo mecánico, dependiente del espesor corneal y de la queratometría²⁷³-, mayor predictibilidad visual y refractiva⁴²⁰ y un menor astigmatismo inducido^{421,422}.

A pesar de las ventajas, se han descrito también algunas complicaciones propias de la creación del flap con femtosegundo:

- La pérdida de succión durante el corte del colgajo⁴²³ puede ser una complicación seria del procedimiento. Suele ser debida a órbitas pequeñas, conjuntivas redundantes que penetran en el anillo, o la fuerza que el propio paciente ejerce ante la presencia del dispositivo.

- Fugas de burbujas de gas²⁶¹ y OBL⁴²⁴, ya descritas anteriormente.

- Síndrome de sensibilidad transitoria a luz (TLSS es el acrónimo en inglés). Se trata de un estado transitorio de fotosensibilidad de intensidad variable, sin aparentes signos inflamatorios, que aparece en las primeras semanas después del procedimiento, sin afectación de la AVsc⁴²⁵. Parece que su etiología podría estar relacionado con aquellos tratamientos realizados con mayores niveles de energía y al hallazgos de queratocitos activados en la interfase que, por otro lado, también se han encontrado en la interfase de sujetos sometidos a LASIK que no presentan estos síntomas⁴²⁶.

Muñoz y colaboradores⁴²⁷ encuentran una incidencia del 1.3% de TLSS, con la particularidad de que había mayor porcentaje de ojos que presentaban DLK cuando también presentaban TLSS, que cuando no la presentaban. Stonecipher y colaboradores⁴²⁵ encontraron una incidencia de TLSS del 1.1% que era menor cuanto menor intensidad de energía utilizada, postulando el choque de ondas en los queratocitos y terminaciones nerviosas, como causa posible de esta sensibilidad a la luz, o también, a la migración de gases expelidos hacia la periferia corneal y epiesclera, que podrían irritar el cuerpo ciliar, dada la buena respuesta al tratamiento con esteroides que mostraron.

- Resplandor en arco iris. Descrita por Krueger y colaboradores⁴²⁸, esta complicación es exclusiva del láser femtosegundo que aparece en los tres meses posteriores a la intervención, causado por un fenómeno de dispersión de la luz, debido al patrón geométrico irregular de la cara posterior del flap ocasionado por los puntos de ablación, y que en condiciones de baja luminosidad, se manifiesta por la aparición un espectro de bandas de colores alrededor de una luz blanca, aunque sin repercusión de la AVsc.

Parece que un ajuste en la apertura de la óptica de enfoque, así como una mejora de calidad de haz, disminuye su incidencia, como Bamba y colaboradores reportaron en un estudio⁴²⁹ en el que encontraron una incidencia de 5.8% y donde no encontraron relación con la edad, el sexo o el defecto refractivo a corregir con este fenómeno, pero sí con el nivel de energía del láser utilizado; los autores proponen que las nuevas generaciones de láseres, con frecuencias de 60 kHz o superior, crean un menor espacio entre pulsos, por lo que utilizan una menor energía, lo que puede favorecer una menor incidencia.

4.2.3 Diferencias entre LASIK mecánico y de femtosegundo

La mayor ventaja que aporta el femtosegundo es la disminución de las complicaciones que la cirugía LASIK tradicional presenta con el uso de los microqueratomos mecánicos a la hora de tallar el flap, como son los ojales corneales, las abrasiones epiteliales, las amputaciones completas del flap o irregularidad de su espesor, etc., como ya hemos comentado⁴³⁰.

Además de permitir programar individualmente el diámetro y espesor del flap, también permite individualizar el tallado del ángulo de corte del borde del flap y la posición y ancho de su bisagra, lo que ha ampliado el rango de tratamientos para mayores grados de ametropía y/o córneas delgadas, dada su alta predictibilidad^{431,432}.

Algunos estudios han encontrado que realizando un ángulo de corte del borde invertido, se logra una mayor adherencia del colgajo, así como una mayor solidez biomecánica corneal^{433,434}. Estos hallazgos se ven reforzados por otros estudios que demuestran una mayor adherencia del flap al lecho estromal residual y una menor incidencia de dislocación, en general, con el láser de femtosegundo con respecto al corte mecánico^{435,436}, un menor riesgo de alteraciones epiteliales^{420,430}, menor endocrecimiento epitelial^{278,437,438}, ojo seco⁴³⁹ y menores aberraciones de alto orden^{421,440,441}, así como mejor sensibilidad al contraste^{441,442}. También se ha observado un menor incremento de PIO durante la fase de succión que con el microqueratomo mecánico, aunque por un tiempo más prolongado⁴⁰³.

Sin embargo, existe controversia y otros estudios no encuentran una superioridad del femtosegundo en cuanto a resultados visuales y sensibilidad al contraste con respecto al microqueratomo mecánico^{443,444}, en cuanto a una menor incidencia de ojo seco⁴⁴⁵, resultados similares en HOAs^{446,447}, así como a la aparición de queratitis lamelar difusa (DLK), tanto en estudios in vitro⁴³⁵, como in vivo⁴⁴⁰.

Además de la OBL, ya descrita, el femtosegundo presenta algunas complicaciones leves, como son un aumento de la sensibilidad transitoria a la luz⁴²⁵ y aumento de la dispersión corneal⁴⁴³, o resplandor en arco iris^{428,429}.

4.2.4 *Complicaciones en cirugía LASIK*

Ya hemos comentado algunas complicaciones específicas, tanto del LASIK mecánico, como del femtosegundo, aunque se han descrito otras comunes a ambas²⁷⁹ y que a continuación describiremos.

- *Ectasia corneal.*

La córnea sufre una doble agresión tras LASIK, por un lado al realizar el corte de colgajo y por otra, la ablación que el láser realiza sobre el lecho estromal es una segunda agresión que sufren las lamelas centrales. Como ya hemos visto, al realizar una ablación sobre la lamelas anteriores del estroma, el debilitamiento del mismo, sometido a la fuerza que ejerce la PIO, provocaría una tendencia a la proptosis del estroma residual, si la córnea tuviera un comportamiento puramente elástico. Al contrario, la respuesta en córneas sanas genera una mayor tendencia al edema estromal periférico tras el debilitamiento de la lamelas anteriores periféricas, de manera que se produce un engrosamiento en su periferia que tracciona de la lamelas centrales, lo que modifica su curvatura hacia una tendencia oblata, o lo que es lo mismo, hacia una tendencia hipermetrópica²⁰⁶, pero sólo hasta un límite. El debilitamiento excesivo de las lamelas debido a una ablación muy profunda podría provocar una mayor respuesta elástica de las lamelas centrales, cediendo a la PIO, frente a la tracción de las lamelas periféricas, produciéndose el efecto contrario y la córnea podría sufrir una tendencia miópica, que si sigue una progresión en el tiempo provocaría una ectasia corneal, la complicación más grave de la cirugía LASIK^{155,448-451}.

La ectasia es debida, básicamente, a dos mecanismos: por una debilidad preoperatoria anormal del estroma corneal, o por el impacto biomecánico severo que lo debilita tras la cirugía. Ambos factores son independientes, pero hay una asociación entre el grado de susceptibilidad de la córnea y el impacto que genera la cirugía, lo que es determinante a la hora de programar los tratamientos queratorrefractivos con láser¹⁰⁴, ya que es la causa de ectasia en la mayoría de los casos¹⁵⁶, aunque también está relacionada con la edad, con un patrón topográfico irregular^{156,452}, con un lecho estromal residual demasiado delgado^{448,452} o con ablaciones profundas¹⁵⁵. No obstante, se han descrito casos de ectasia en sujetos aparentemente sanos en el estudio preoperatorio¹¹⁵ o con ablaciones poco profundas^{453,454}, como ya vimos en el capítulo del estudio preoperatorio de la córnea sospechosa.

Aunque es más frecuente la aparición de ectasia tras LASIK, también se han descrito casos tras PRK^{455,456}. Su menor incidencia se explica porque su impacto sobre la biomecánica corneal es menor frente al impacto que genera el corte lamelar y la ablación sobre el lecho estromal tras LASIK, que pudiera debilitarla frente al continuo estrés que ejercen la PIO, los músculos extraoculares, el parpadeo o la fricción sobre los párpados⁴⁵⁷.

- *Queratitis lamelar difusa (DLK).*

Descrita por primera vez por Smith and Maloney⁴⁵⁸ la *Queratitis lamelar difusa* (DLK es el acrónimo en inglés) o también conocida como “*Síndrome de arenas de Sahara*”, se caracteriza por la aparición de depósitos de material granuloso blanco y fino -células polimorfonucleares- en la interfase del flap, entre uno y cinco días después de la cirugía LASIK, pudiendo llegar a prolongarse durante años después. La aparición de las células granuladas se detectan en el día 1 del postoperatorio, encontrando su mayor pico entre los días 5 y 6 y decreciendo a lo largo de los 10 días posteriores.

Se trata de un síndrome inflamatorio no infeccioso, de aparición esporádica o epidémica, que tiene una tasa de incidencia muy variable, entre el 0.13% hasta un 18.9%, pero que en la mayoría de las series no representa actualmente más de un 3% -no siendo epidémica-⁴⁵⁹.

La clínica cursa con visión borrosa y nublada, sensación de cuerpo extraño y fotofobia, desde un grado leve a severo. Habitualmente este cuadro es autolimitado, aunque en los casos severos puede suponer la aparición de cicatrices residuales⁴⁶⁰ y una pérdida de agudeza visual de forma permanente⁴⁶¹.

Se han barajado múltiples causas en relación a su aparición, desde el hallazgo de depósitos de partículas en las cuchillas de los microqueratomos⁴⁶², productos de lavado quirúrgico y endotoxinas liberadas por la rotura de la pared celular bacteriana, halladas en el material de esterilización⁴⁶³⁻⁴⁶⁵, por las esponjas absorbentes⁴⁶⁶, la povidona yodada, los paños adhesivos estériles⁴⁶⁷, el talco de los guantes quirúrgicos⁴⁶², la secreción de la glándulas de Meibomio⁴⁵⁸, los defectos epiteliales postquirúrgicos^{468,469}, e incluso se ha especulado sobre la posibilidad de una reacción tóxica a sustancias fotoactivadas por el láser, ya que, en los casos de queratopatía severa, la opacificación se centra en la zona de máxima ablación⁴⁷⁰.

Son cuatro los estadios en los que se clasifica, en base a su severidad y localización⁴⁷¹, con hallazgos en biomicroscopía, desde células blancas en la periferia del flap, sin afectación del eje visual, correspondiente al estadio 1 (tasa del 2%), hasta una queratitis lamelar severa, donde se observa melting del flap, cicatrices residuales y pérdida de agudeza visual permanentes (tasa del 0.02%), correspondiente a un estadio 4.

Se ha observado que los estadios 1 y 2 suelen ser autolimitados, resolviéndose con tratamiento intenso con esteroides tópicos horarios⁴⁷¹. El tratamiento precoz del lecho estromal y del flap en el estadio 3 -segundo o tercer día- es crucial para evitar la progresión a estadio 4, que si se retrasa hasta los días cinco o seis podría tener consecuencias visuales fatales, siendo, incluso, contraproducente la manipulación del flap, ya que la acción de enzimas colagenolíticas fagocitan el colágeno estromal, pudiendo inducir una mayor pérdida de su espesor⁴⁷².

En la mayor serie publicada -72.000 cirugías LASIK- Bigham y colaboradores encontraron un 0.67% de incidencia de DLK, de las cuales, un 64%

se detectaron en estadio inicial⁴⁷³. Los casos de DLK extremos, denominado como *Queratopatía Central Tóxica* (CTK es el acrónimo en inglés), sería una forma severa de DLK grado 4, que se describe como una opacificación del lecho estromal, sin afectación del flap, y con pérdida de tejido estromal, un cambio de patrón corneal más hipermetrópico y pérdida de visión. Al contrario que la DLK, que es respondedora a los esteroides, la CTK no lo es. Se ha postulado que la pérdida de tejido estromal y el aplanamiento corneal, podrían ser debidos a la apoptosis masiva de queratocitos⁴⁷⁰, teoría que se ve reforzada por estudios con microscopía confocal, donde se han evidenciado los cambios queratocitarios en la zona de afectación estromal⁴⁷⁴. Su aparición acaece entre los tres y nueve días de postoperatorio, y no está claro si es una evolución de la DLK o se trata de una patología distinta enmascarada en lo que podría ser, inicialmente, una DLK.

En cuanto a la incidencia de DLK con microqueratomo mecánico, Mirshahi y colaboradores⁴⁷⁶ encontraron un 91% de las DLK con defectos epiteliales severos tras LASIK; Shah y colaboradores⁴⁶⁸ encontraron un incremento del riesgo de DLK 24 veces mayor en los defectos epiteliales post LASIK en una serie con microqueratomo mecánico; Asano-Kato y colaboradores⁴⁷⁷ encontraron una alta correlación entre defectos epiteliales post LASIK mecánico con el endocrecimiento epitelial en la DLK.

Es un tema controvertido si el uso del láser de femtosegundo está asociado a un mayor riesgo de desarrollar DLK que con el microqueratomo mecánico. Se ha postulado la hipótesis de una mayor incidencia de DLK debido a que la energía del láser y las burbujas de gas podrían aumentar la respuesta inflamatoria en aquellos sujetos más susceptibles, aunque los últimos dispositivos utilizan menor energía y generan menos defectos epiteliales^{430,478}, al contrario que los primeros dispositivos, que utilizaban una mayor energía y creaban un corte más ancho a lo largo del epitelio en todo el perímetro del colgajo, lo que originaba mayores defectos epiteliales, más liberación de citoquinas procedentes de éste e infiltrado de células inflamatorias^{271,273}. Recientemente, Choe y colaboradores⁴⁷⁹ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en un estudio comparativo entre tres dispositivos de femtosegundo con diferentes energías en la incidencia de DLK.

Javaloy y colaboradores⁴⁴⁴ en un estudio comparativo con microscopía confocal de los flaps creados con LASIK mecánico y femtosegundo, observaron una mayor incidencia en el grupo femtosegundo, que atribuyeron a un flap más delgado en este grupo y a una mayor inflamación y activación de queratocitos. Otros estudios⁴⁷⁸ encuentran resultados similares, a pesar de un tratamiento con esteroides tópico más intenso tras tratamientos con femtosegundo, y se ha observado⁴³⁰ que a pesar de que la DLK es la complicación postoperatoria más común en ambas técnicas, con mayor incidencia en femtosegundo, los defectos epiteliales son la complicación intraoperatoria en LASIK mecánico.

- *Endocrecimiento epitelial.*

Se ha observado tanto en LASIK mecánico como en femtosegundo, aunque dada la morfología del borde del flap que realiza este último, está descrita una menor incidencia de endocrecimiento epitelial. Letko y colaboradores⁴³⁷ en un estudio retrospectivo comparativo entre LASIK mecánico y femtosegundo, encontraron un 8.3% de casos en el grupo mecánico frente a un 1.4% en el grupo femtosegundo. Sánchez-Pina y colaboradores⁴⁸⁰ encontraron un 0.2% de incidencia en una serie de 485 ojos tras FemtoLASIK. Sin embargo, Sutton y Hodge²⁷⁸ no encontraron ningún caso en una serie de 1000 ojos tras FemtoLASIK y Chang⁴²⁴ encontró un 0.13% de endocrecimiento endotelial tras 3009 ojos sometidos FemtoSBK.

En cuanto a retratamientos, Kamburoglu y Ertan⁴³⁸ compararon un grupo FemtoLASIK primario y otro grupo FemtoLASIK que precisaban retoque en un estudio de más de 6000 ojos y encontraron que en el primer grupo hubo un 0.03% de casos y el segundo un 1.8%.

- *Dislocación del flap.*

Se ha descrito una mayor incidencia tras LASIK mecánico que de femtosegundo, debido a que el flap presenta una mayor adherencia al lecho estromal^{433,434}. Clare y colaboradores⁴³⁶ en una serie comparativa entre LASIK mecánico y de femtosegundo de 81.230 ojos, encuentran un 0.033% de dislocaciones del flap en el grupo mecánico frente a un 0.003% en el grupo femtosegundo y una Odds Ratio de 10.5 veces mayor para el primero.

Chag⁴²⁴ reporta una incidencia del 0.13% en una serie de más de 3000 ojos tras FemtoSBK. Sutton y Hodge²⁷⁸ encuentran un 0.4% de dislocaciones del flap tras FemtoLASIK en una serie de 1000 ojos.

- *Pérdida de sensibilidad corneal y ojo seco.*

Debido a que la fisiología de las células epiteliales dependen de los factores neurotróficos liberados por las terminaciones nerviosas⁴⁸¹, cuando se realiza el corte del flap y la ablación estromal en la cirugía LASIK, se produce una denervación, debido a la amputación de las fibras nerviosas, lo que ocasiona una epitelopatía neurotrófica asociada^{166,482}. Esto induce una pérdida de sensibilidad corneal, disminución de la frecuencia de parpadeo y ojo seco, que se suele resolver entre los tres y los nueve meses de postoperatorio, coincidiendo con la reinervación corneal, según estudios con microscopía confocal¹⁶⁶.

A pesar de ser una de las complicación más frecuente del LASIK, llegando a alcanzar hasta un 90% de incidencia dependiendo de las series^{483,484}, mucho sujetos no presentan síntomas o únicamente leve fluctuación de la visión^{166,482}. En algunos estudios se observa una disminución en la producción de la lágrima en la mayoría de los sujetos, incluso inexistente, con respecto a antes de la intervención^{485,486}, aunque algunos otro muestran una menor producción^{487,488}.

La clínica en ojos secos crónicos sufre un claro empeoramiento de los síntomas tras LASIK, pudiendo presentar queratitis punctata, visión borrosa y fluctuante, dolor, fotofobia, etc^{489,490}, habiéndose observado que la persistencia de ojo seco post-LASIK está relacionada, incluso, con una mayor regresión refractiva⁴⁹¹.

El espesor del flap y la posición de la bisagra se ha relacionado con la pérdida de sensibilidad de la córnea y ojo seco⁴⁹²; algunos estudios iniciales sobre LASIK mecánico observaron que bisagras con ángulos más estrechos y flaps más gruesos se relacionan con una mayor incidencia de esta complicación⁴⁹³, así como con una mayor sensibilidad corneal y una más rápida recuperación en las bisagras

nasales que en las superiores⁴⁹², aunque existe controversia al respecto, ya que hay estudios que encuentran resultados contrapuestos^{494,495}.

La mayor reproducibilidad del femto-LASIK en cuanto a la dimensión, espesor y ángulo de la bisagra del flap y la mayor integridad del epitelio, haría suponer que tendría una menor repercusión sobre la pérdida de sensibilidad y el ojo seco; el corte que realiza secciona todas las fibras nerviosas, excepto las de la bisagra, por lo que modificaciones en sus características podrían preservar mayor número de fibras y mejorar la sensibilidad corneal. Algunos estudios, sin embargo, no han observado estas diferencias en LASIK de femtosegundo^{445,496}, aunque en otros⁴⁹⁷ se ha observado que entre diferentes ángulos y posiciones de la bisagra no existen diferencias estadísticamente significativas relacionadas con ojo seco y sensibilidad corneal, excepto en flaps de 100 µm respecto a 130 µm, en cuanto al test de Schirmer y en el tiempo de rotura de la lágrima (TBUT) al mes de postoperatorio. Supuestamente, un menor espesor de flap favorecería una mejor regeneración de las fibras nerviosas y menor ojo seco⁴⁹³.

Frente a las técnicas de superficie ocular, inicialmente se pensó que el LASIK induciría menor pérdida de sensibilidad corneal, puesto que el procedimiento se realiza a mayor profundidad estromal que la PRK, salvando epitelio, capa de Bowman y estroma anterior, pero se ha observado que ésta depende de la profundidad de la ablación; a mayor ablación, mayor pérdida de sensibilidad corneal⁴⁹⁸. Aunque, inicialmente, hay una disminución de la sensibilidad corneal, esta regresa a niveles preoperatorios a los tres meses tras PRK⁴⁹⁹⁻⁵⁰¹, sin embargo, tras LASIK, hay estudios que han observado una disminución de la producción lacrimal respecto a la basal después de seis meses de seguimiento⁴⁹⁸. Así, algunas series, como la de Lee y colaboradores⁵⁰² encontraron menor producción y estabilidad lacrimal tras LASIK frente a PRK a los tres meses, que se mantuvo hasta los seis meses, aunque ya no de forma estadísticamente significativa; Pérez-Santonja y colaboradores⁵⁰³ encontraron una disminución de la sensibilidad corneal tras LASIK mayor que tras PRK en los tres primeros meses de postoperatorio, igualándose entre ambas técnicas a los seis meses de seguimiento, sin embargo, Kanellopoulos y colaboradores⁵⁰⁴ estudiaron el nivel de sensibilidad corneal en dos grupos tras PRK y LASIK, observando

diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo LASIK respecto a la PRK.

También se ha estudiado el comportamiento de las células Goblet tras LASIK y su relación con el ojo seco; estudios mediante citología de impresión sobre la morfología de la población celular epitelial y conjuntival, y la densidad de células goblet conjuntivales, evalúan el estado de la superficie corneal, ya que éstas últimas son las responsables de la secreción de mucinas tipo MUC5AC⁵⁰⁵ y las primeras son responsables de las mucinas MUC1, 2 y 4⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸, que forman una muy importante parte de la capa mucosa de la lágrima y proporciona estabilidad a la película lacrimal⁵⁰⁹.

Una alteración en la densidad celular podría contribuir al desarrollo de ojo seco tras LASIK; tanto el microqueratomo mecánico como el femtosegundo, precisan de un anillo de succión para la estabilización del globo ocular durante la creación del colgajo corneal; el tiempo de succión es variable, en función de las características de los dispositivos, así como, también, es de tener en cuenta las alteraciones del epitelio que ocasionan. Ambas técnicas alteran el recuento en la población de las células goblet y epiteliales^{487,510}, relacionado con el tiempo de succión, con el grado de emetropía a corregir y la profundidad de ablación⁵¹¹⁻⁵¹³.

Con los primeros láseres de femtosegundo, que precisaban un mayor tiempo de succión, se observó que la disminución celular era mayor, comparado con microqueratomo mecánico⁵¹³; hoy en día los nuevos dispositivos precisan de un menor tiempo para realizar la fotoablación y, por lo tanto, un menor tiempo de succión.

- También se han descrito casos de infección postoperatoria, como la *Queratitis infecciosa*⁵¹⁴, *endofalmitis*⁵¹⁵, *abscesos en la interfase*⁵¹⁶, aunque es una complicación menos frecuente que la descrita en otros procedimientos refractivos sobre superficie corneal, como la RK⁵¹⁷⁻⁵¹⁹, probablemente motivado por el menor uso de esteroides, una mayor integridad del epitelio corneal y una más rápida reinervación de la córnea^{520,521}. La respuesta a tratamiento antibiótico en aquellas infecciones por microorganismos adquiridos en la comunidad, se ha

visto efectiva con antibióticos de amplio espectro^{515,522}, y no tanto en aquellas infecciones bacterianas o fúngicas que afecten a más profundo nivel estromal^{523,524}.

4.3 Diferencias entre LASEK y LASIK

Hay publicadas algunas series comparativas entre ambas técnicas, tanto en tratamiento de baja, modera, como alta miopía⁵²⁵⁻⁵²⁷; aunque, en un principio, la predictibilidad del LASEK sería menor cuanto mayor ametropía⁵²⁸ y/o profundidad de ablación se realizara, por la aparición de haze^{322,529}, el uso de la mitomicina ha permitido ampliar estos rangos, lo que en la actualidad permite tratar miopías altas con mejores resultados^{294,346,530}. Este avance ha permitido ofrecer a mayor número de pacientes la posibilidad de recibir tratamiento según sus preferencias en cuanto a tiempo de recuperación visual, actividades cotidianas o deportes que pudieran suponer un mayor riesgo durante el postoperatorio.

Con la técnica LASIK, realizando un flap que incluye epitelio y estroma anterior, se preserva el epitelio y la capa de Bowman y se ablaiona el estroma corneal, lo que consigue una reducción en la aparición de haze postquirúrgico asociado a la PRK ya que, como hemos visto con anterioridad, la cicatrización del estroma corneal no sufre la misma cascada inflamatoria que sucede en tratamientos de superficie, por el tipo de matriz celular, la menor fibrosis, menor recuento de queratocitos y las características de la matriz extracelular, lo que no provoca pérdida de la transparencia corneal²⁵³. Esto ha supuesto un mayor rango de candidatos susceptibles de tratamiento que la PRK, hasta entonces, no permitía realizar, debido a los inconvenientes que suponían indicaciones para miopías altas²⁰².

Sin embargo, hay que tener en cuenta, por un lado, que el tallado de un flap en el LASIK, per se, induce leves cambios refractivos^{304,531}, debido a los cambios biomecánicos pasivos que sufre la córnea tras el corte, por lo que en tratamientos para baja miopía podría no obtener los resultados esperados, además de los riesgos asociados a la creación de un lenticulo estromal^{532,533}, y por otro lado, el

LASEK tiene un mayor retardo inicial en la recuperación de AVsc³⁷⁹ y mayores molestias postoperatorias que el LASIK²⁵⁶, como ya hemos comentado.

En un estudio comparativo entre LASEK (sin MMC) y LASIK para baja miopía ($\leq -2.5D$) de 118 ojos de pacientes, de Benito y colaboradores³⁰⁶ encontraron resultados significativamente inferiores en AVsc 1 y 7 días de postoperatorio tras LASEK, igualándose al mes y 3 meses. A los 3 meses no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a AVcc, esfera y cilindro residual e índice de Eficacia, sin embargo, el índice de Seguridad alcanzó significación estadística a favor del LASEK, encontrando mayor número de ojos que perdieron 1 línea de visión tras LASIK que tras LASEK ($p=0.4$) y mayor número de ojos que ganaron 1 línea de visión tras LASEK que tras LASIK ($p=0.5$). La predictibilidad a 3 meses para un EE residual de $\pm 0.5D$ fue de 98.7% para LASEK y 96.16% para LASIK y para EE de $\pm 1D$, fue de 99.96% y 99.95%, respectivamente.

Otros estudios comparativos para baja y moderada miopía ($\leq -6D$) tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto a AVsc y AVcc después de 3 meses de seguimiento⁵²⁵ o encontraron resultados significativamente mejores en cuanto a AVsc a favor del LASEK⁵²⁶, siendo la predictibilidad mejor en moderada frente a baja miopía para el grupo LASEK.

En cuanto a moderada-alta miopía, Kim y colaboradores⁵²⁹ observaron mejores resultados visuales, refractivos y de predictibilidad en LASIK frente a LASEK en seguimiento a 12 meses. La AVsc fue significativamente mejor en el grupo LASIK durante todo el seguimiento, tanto para AVsc ≥ 0.5 y la AVsc ≥ 1 . El EE fue significativamente mejor a partir de tercer mes en LASIK que en LASEK; el número de ojos con EE residual entre $\pm 0.5D$ y $\pm 1D$, y la pérdida en 1 o 2 líneas de AVcc fue significativamente mejor en el grupo LASIK.

Randleman y colaboradores⁵³⁴, sin embargo, sí encontraron mejores resultados cuando compararon cirugía de superficie frente a LASIK a los tres meses de seguimiento, encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la AVsc y Eficacia.

Otra serie de Scerrati y colaboradores⁵²⁷ encontraron mejor sensibilidad al contraste en seguimiento a 6 meses del grupo sometido a LASEK, frente al sometido a LASIK, a pesar de que presentaba un rango dióptrico mayor en el primer grupo (hasta -12D en LASEK y -8D en LASIK).

Ghadhfan y colaboradores⁵³⁵ diseñaron un estudio retrospectivo comparando distintas técnicas de superficie con LASIK en más de 600 ojos, para baja-moderada miopía (<-6D) y para alta miopía ($\geq -6D$ hasta -11.25D). Únicamente se utilizó MMC 0,02% en el 3,4% de los casos de cirugía de superficie, de los que solo 2 fueron LASEK con un EE $\geq -6D$. Para baja-moderada miopía únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el índice de Eficacia a favor del grupo sometido a T-PRK; el porcentaje de ojos con AVsc de ≥ 1 fue menor en LASEK que en LASIK y ninguno alcanzó el 100% de AVsc ≥ 0.5 , excepto el grupo T-PTK. El número de ojos con refracción residual de $\pm 0.5D$ fue menor en LASEK que en LASIK, aunque estos datos incluyeron aquellos ojos que precisaron retoques (1.5% vs 7.1%, respectivamente). Para alta miopía las diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo T-PRK correlacionaron con el mayor número de pacientes tratados con MMC 0.02%, como son las AVsc ≥ 0.6 o el número de ojos con refracción residual de $\pm 0.5D$. El grupo sometido a LASEK no recibió MMC, encontrando un porcentaje menor de ojos que alcanzaba AVsc ≥ 0.5 en LASEK que en LASIK, aunque un porcentaje ligeramente mayor alcanzaba AVsc ≥ 1 en el primero, así como en la refracción residual de $\pm 0.5D$.

4.4 Nuevas técnicas de cirugía con láser (ReLEx)

Desde que el láser de femtosegundo se introdujo en los procedimientos de cirugía sustractiva corneal, se han buscado nuevos objetivos de aplicabilidad, con el fin de poder realizar los tratamientos con un solo láser, lo que convertiría esta técnica en coste-efectiva. Así, creando un lentículo estromal que se extrajera de forma manual, se lograría evitar la fotoablación con el láser excimer y los inconvenientes derivados de éste, como la hidratación de la córnea, la humedad relativa o la fluencia del láser^{536,537}.

En 1996 se describió por primera vez la técnica precursora con un láser picosegundo, el ReLEx (Refractive Lenticule Extraction es el acrónimo en inglés), que mediante la creación de un colgajo corneal y de un lenticulo estromal, que se extrajo manualmente, logró la primera cirugía lamelar sin utilizar un láser excimer^{538,539}, aunque sus resultados fueron inferiores que los del LASIK, dada la irregularidad del lecho que inducía la dificultosa disección del lenticulo.

Posteriormente, ya con el desarrollo del láser de femtosegundo, se realizaron nuevos estudios in vivo^{540,541}, hasta que en 2008 se reintrodujo una primera variante del ReLEx, denominada FLEx (Femtosecond Lenticule Extraction, es el acrónimo en inglés), que aportó los primeros resultados con seguimiento a seis meses para la corrección de la miopía⁵⁴²; ésta técnica consistía en el tallado de un colgajo corneal, como en el LASIK, sujeto a una bisagra superior, la disección de un lenticulo estromal y la reposición del flap sobre el lecho residual, aunque las primeras series encontraron un retardo en la recuperación visual, ocasionada, probablemente, por los ajustes de energía del láser⁵⁴³.

Más recientemente, ha surgido una modificación de la técnica con la extracción de lenticulo estromal, sin necesidad de crear un flap, a través de una microincisión⁵⁴⁴, denominada SMILE (Small Incision Lenticule Extraction, es el acrónimo en inglés), que se realiza con el único láser de femtosegundo comercializado que dispone de un software para este procedimiento -VisuMax[®] femtosecond laser (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany)-. La última generación utiliza 500 kHz de tasa de repetición de pulso y niveles de energía de 120 a 180 nJ^{545,546}.

La técnica consiste en la realización de dos cortes lamelares, inferior y superior, y dos cortes laterales, para la creación del lenticulo; otra incisión de 2-5 mm, permite la extracción del mismo mediante pinzas o espátulas⁵⁴⁷⁻⁵⁵⁰. Tanto la morfología, como el espesor del lenticulo dependen del defecto refractivo a corregir⁵⁴⁹.

Esta técnica, teóricamente, aportaría algunas ventajas sobre el LASIK; por un lado, al eliminar las complicaciones derivadas de la creación de un colgajo corneal^{422,424} y precisar de unos niveles de energía del láser menores, se minimizarían la respuesta inflamatoria y cicatricial^{547,551}, con menor apoptosis de queratocitos que el LASIK⁵⁵², y se incrementaría la predictibilidad de los resultados visuales⁵⁵³; por otro lado, al preservar la capa de Bowman y el estroma anterior, también ofrecería una mejor estabilidad biomecánica a la córnea⁵⁵⁴. Pero se ha visto que los cambios biomecánicos que inducía el femto-LASIK⁵⁵⁵, también son inducidos con el SMILE, no por el hecho del tallado del lentículo, sino por la extracción del mismo⁵⁵⁶; el factor de resistencia corneal (FRC) y la HC se ven más disminuidos tras SMILE que tras femto-LASIK⁵⁵⁷, aunque algunos estudios no encuentran diferencias significativas en los tiempos de aplanación o la deformación corneal media tras LASEK o femto-LASIK que tras SMILE⁵⁵⁸, y en HC o FRC tras femto-LASIK que tras SMILE⁵⁵⁹.

Parece que el grosor del lentículo afectaría a la biomecánica corneal tras SMILE en relación al grado de ametropía tratada, así cuanto mayor es el EE a corregir, mayor alteración biomecánica induce⁵⁶⁰. Wang y colaboradores⁵⁶¹ observaron que para tratamientos >-6D había una mayor afectación de la biomecánica tras LASIK que tras SMILE y a menor grosor del lentículo en SMILE -para defectos bajos-moderados-, mayor estabilidad biomecánica.

Además, la capa de Bowman no está exenta de sufrir microdistorsiones, incluso mayores, que con femto-LASIK⁵⁶², relacionadas con el grosor del lentículo, el grado de ametropía⁵⁶³ y la curvatura corneal preoperatoria⁵⁶²; parece que, aunque no afecta a la AV postoperatoria, existe correlación entre las microdistorsiones y a la aparición de HOAs de sexto orden⁵⁶², coma, pérdida de sensibilidad al contraste en el periodo postoperatorio inicial^{564,565} y aumento en la intensidad del “*backscatter*” de la luz, que es mayor que con femto-LASIK hasta los tres meses de postoperatorio⁵⁶⁶.

En cuanto a resultados visuales y refractivos, tampoco está clara la superioridad del SMILE respecto al LASIK. Sekundo y colaboradores⁵⁴⁴ en un estudio prospectivo multicéntrico a 6 meses, incluyeron pacientes con miopía

hasta -10D y astigmatismo hasta -4.5 D, encontrando una refracción residual $>0.5D$ era de un 20%, mientras que en femto-LASIK solo es, según la última revisión de la Academia Americana de Oftalmología²⁷⁹, de un 5%.

Vestergaard y colaboradores⁵⁶⁷ publicaron resultados para tratamiento de modera-alta miopía, encontrando una AVsc $> 0.5D$ en un 23% a tres meses de seguimiento, con AVsc ≥ 0.8 en un 73% y AVsc =1 en menos del 40%. En una serie posterior⁵⁶⁸, la predictibilidad estaba en torno al 15% para ojos con refracción residual $> 0.5D$.

Tanto en LASIK como LASEK se han publicado series que incluyen alto astigmatismo^{307,569} con resultados comparables a los de Vestergaard. Sin embargo, otras series de SMILE con resultados comparables a los de femto-LASIK, no incluyen ojos con astigmatismo $> 2D$, como Kamiya y colaboradores⁵⁷⁰, con resultados de SMILE en cuanto a predictibilidad, parecidos a los del femto-LASIK aunque el tamaño muestral era sólo de 56 ojos, que presentaban baja miopía con astigmatismo $\leq 2D$, lo que mantendría a esta técnica por debajo de los resultados que, para baja miopía y astigmatismo, presenta el LASIK^{302 (306)}. Reinstein y colaboradores⁵⁶⁵ presentaron resultados SMILE a 1 año para baja miopía y bajo astigmatismo, encontrando un 16% del cilindro medio residual $> 0.5D$. Verstergaard⁵⁵⁶ en un estudio comparativo contralateral entre ReLEx y SMILE para miopía moderada-alta y bajo astigmatismo, encontraron una predictibilidad del 12% de ojos con refracción residual $> 0.5D$ en ambos procedimientos, con un 60% de ojos con AVsc ≥ 1 y un incremento estadísticamente significativo de HOAs.

Los resultados de SMILE para miopía y astigmatismo altos⁵⁴⁷, muestran una predictibilidad a 6 meses para $> 0.5D$ del 9%, un astigmatismo residual $\leq -1.5D$, AVsc ≥ 0.8 del 79% y solo un 56% alcanzaron AVsc=1, lo que aumenta la distancia, aún más, en cuanto a los resultados con respecto al LASIK, dados los bajos resultados de eficacia que mostró esta serie.

En una revisión reciente, Piñero y Teus⁵⁷¹, comparando los resultados de SMILE frente a femto-LASIK en miopía, han publicado los buenos resultados visuales que ambas técnicas ofrecen, aunque existe un mayor porcentaje de ojos con AVsc ≥ 0.8 postoperatoria en femto-LASIK frente a SMILE, que, además, presenta un retardo en las recuperación, que a los tres meses, según Ivarsen y colaboradores⁵⁷² tiene un 14% de ojos con AVcc por debajo de la preoperatoria.

Según esta revisión⁵⁷¹, en cuanto a seguridad, la pérdida de líneas de AVcc no ofrece claras diferencias, aunque existe mayor porcentaje de ganancia de líneas en femto-LASIK frente al SMILE. En cuanto a predictibilidad, el porcentaje de ojos entre $\pm 0.5D$ se encuentra entre el 80-100% con FemtoLASIK frente al 67.6-100% con SMILE, que además tiende a una refracción residual más miópica frente a femto-LASIK.

En cuanto a retoques, no está definido el retratamiento SMILE para defectos refractivos residuales, por lo que no existe, actualmente, un método establecido⁵⁵⁶. Se han propuesto retratamientos con PRK⁵⁷³, que no se ha mostrado tan eficaz como con los retratamientos bajo flaps creados con previa cirugía LASIK^{574,575}, incluso con uso de MMC, y con una incidencia de haze más severa en aquellos ojos en los que no fue aplicada.

Otras técnicas descritas²⁶⁹, reconvertirían el cap en un flap mediante láser de femtosegundo, si el espesor del cap está entre 100-110 μm , aunque presenta el inconveniente de limitar la zona óptica. El retratamiento SMILE sub-cap, dependiendo del espesor del colgajo previo⁵⁷⁶, o los nuevos patrones circulares para crear flaps sobre el cap con VisuMax, permitirían diámetros mayores⁵⁷⁷, como alternativa al laser femtosegundo tradicional. Por otro lado, realizar Thinflap-LASIK para espesores de cap $>110 \mu m$, tiene la dificultad de crear una interfase de forma segura para su manipulación o la creación de ojales que pudieran atravesar el epitelio, engrosado por el tratamiento SMILE previo⁵⁵⁶.

Parece que SMILE ofrece unos mejores resultados en cuanto a la sensibilidad corneal e incidencia de ojo seco, debido a que el daño en el plexo de fibras nerviosas es menor⁵⁷⁸, porque no se produce el corte completo de la

córnea, como sucede con el LASIK, sino que el lentículo es extraído a través de una microincisión (2-5 mm). Algunas series arrojan mejores resultados iniciales, aunque no existen diferencias pasados 6 meses entre SMILE frente a LASIK, encontrando igual densidad de fibras nerviosas entre ambas técnicas transcurrido este tiempo⁵⁷⁹.

Esta técnica tampoco está exenta de otras complicaciones descritas tras el LASIK, como astigmatismo irregular^{573,580}, DLK⁵⁸¹, que se ha observado guarda relación con aquellos lentículos de menor espesor y mayor diámetro⁵⁸¹, queratitis infecciosa⁵⁸², haze corneal^{565,570}, defectos epiteliales^{565,572}, infiltrados en la interfase⁵⁶⁵, endocrecimiento epitelial⁵⁶⁵, microestrías⁵⁷⁰, pérdida de succión⁵⁶⁴ o incluso, ectasia corneal^{583,584}.

Es, por lo tanto, un reto para esta nueva técnica, demostrar la superioridad en predictibilidad y eficacia frente al LASIK, que en la actualidad solo compite con el LASIK para tratamientos de alta miopía, pero no en baja miopía y/o alto astigmatismo, a la vista de los resultados que hemos encontrado.

4.5 Resultados de la cirugía láser

4.5.1. Resultados del LASEK para la corrección de la miopía

Múltiples estudio avalan la eficacia de la cirugía de superficie para el tratamiento de la miopía, aunque, si duda, ha dado un salto cualitativo desde que se introdujo el uso de la MMC.

Sobre los resultados sin el uso de la MMC, inicialmente Azar y colaboradores³¹⁰ encontraron en LASEK una eficacia del 92% para AVsc ≥ 0.8 al mes la intervención y la predictibilidad estaba en el 100% entre $\pm 0.5D$ de refracción residual a los 12 meses, con una refracción residual $-0.06 \pm 0.08 D$, no encontrando defectos epiteliales ni molestias postoperatorias transcurrida una semana de la intervención, aunque se trató de una serie corta de tan solo 20 ojos que fue realizada con dos láseres, Summit Apex[®] SVS (Summit, Inc., Waltham, MA) y VISX Star S2[®] (VISX Inc., Santa Clara, CA).

Posteriormente Feit y colaboradores⁵⁸⁵ presentaron resultados del LASEK a un año de seguimiento en 163 ojos con refracción preoperatoria entre +0.25 y -7.75D sometidos a LASEK, encontrando un 94% de ojos con AVsc ≥ 0.5 , una predictibilidad del 93.2% de ojos entre ± 1 D y un 74.7% entre ± 0.5 D, un 9.4% perdió AVcc=1 línea y un 0.7% perdió AVcc=2 líneas. La incidencia de haze fue del 31% a los 3 meses y 1.2% al año de seguimiento.

Taneri y colaboradores⁵⁸⁶ presentaron resultados del LASEK en una serie de 171 ojos en seguimiento a dos años, con un rango de miopía a tratar entre -0.38 y -7.75D y de astigmatismo entre 0 y -6D. Los índices de Seguridad y Eficacia fueron de 1.0 y 0.9, respectivamente. Un 38% de ojos mantuvo una AVsc ≥ 1.0 , un 61% AVsc ≥ 0.8 , y un 76% AVsc ≥ 0.5 ; la predictibilidad fue del 42% entre ± 0.50 D y del 67% entre ± 1 D. En cuanto a seguridad, al mes un 4% perdió > 2 línea de AVcc, pero a partir de los 12 meses ningún ojo perdió > 2 líneas de AVcc, y la incidencia de haze fue del 20% a los tres meses, sin persistencia hasta los dos años. Hay que tener en cuenta que a lo largo del estudio, fueron utilizados tres plataformas láser, Summit Apex[®] SVS (Summit, Inc., Waltham, MA), VISX Star S2[®] (VISX Inc., Santa Clara, CA) y Technolas[®] 217a (Bausch & Lomb Surgical, Claremont, CA).

Los mismos autores presentaron mejores resultados del LASEK en una revisión sobre resultados publicados del LASEK¹⁵², en más de 1400 ojos, con seguimiento entre 6 meses y un año, con resultados de eficacia de 99% de ojos con AVsc ≥ 0.5 y un 76% con AVsc ≥ 1.0 e índice de eficacia de 0,94; la predictibilidad fue de 83% entre ± 0.50 D y 98,% entre ± 1 D con un EE a 6 meses de -0.32D; solo un 0.1% de ojos perdieron > 1 línea de AVcc y el índice de seguridad fue de 1; encontraron una incidencia de haze parecida, con un 31% a los 3 meses que descendió al 4% al año de seguimiento, y con una baja incidencia de regresión en seguimiento a 5 años. Esta revisión incluyó mas de una veintena de estudios prospectivos y retrospectivos realizados con una gran variedad de plataformas láser.

El seguimiento a más largo plazo realizado hasta el momento (entre 17 y 20 años) en ablación de superficie³⁸³ se realizó sobre resultados de PRK en una serie

de 46 ojos con baja-moderada miopía, encontrándose un incremento miópico no significativo entre el año y los 18 años de la cirugía en toda la cohorte, aunque destaca una miopización estadísticamente significativa en el subgrupo de menos de 40 años y en mujeres, no encontrando diferencias significativas entre subgrupos de baja y moderada miopía, con una significativa reducción del haze corneal entre 1 y 20 años, persistiendo en dos casos (4%) un haze grado 0.5 a los 18 años, sin afectación de la agudeza visual. Los tratamientos fueron realizados con la plataforma UV200[®] (Summit Technology, Inc.). Estos resultados se ven reforzados por otros seguimientos a largo plazo para baja-moderada miopía³⁸⁴⁻³⁸⁶.

En el tratamiento para alta miopía, dada la tendencia a la regresión cuanto más tejido ablacionado y a la tendencia a la formación de haze³²², los resultados no han sido tan óptimos y la predictibilidad ha sido menor que en miopía baja-moderada sin MMC²⁰², aunque en tratamientos de hasta -11 D, se han encontrado series^{587,588} con buenos resultados en predictibilidad de entre 77-82% entre ± 0.50 D y 88-90% entre ± 1 D y seguridad, con las plataformas MEL60[®] (Aesculap-Meditec, Jena, Germany) y Esiris[®] (Schwind eye-tech-solutions GmbH & Co, Kleinostheim, Germany), e incluso hay publicaciones de tratamientos de hasta -22 D que presentaron estabilidad refractiva y escasa regresión miópica en seguimiento a dos años³⁰⁹ habiendo utilizado la plataforma Nidek EC500[®] (Nidek, Inc., Gamagori, Japan).

Tras la introducción de la MMC, los resultados visuales y refractivos en moderada-alta miopía han mejorado notablemente, así como también se ha observado una reducción en la incidencia de haze, según una revisión reciente de Chen y colaboradores⁵⁸⁹ y una estabilidad refractiva a largo plazo, según un estudio reciente a 15 años de seguimiento⁵⁹⁰.

En conclusión, el LASEK ha mostrado ser un técnica segura, eficaz y predecible para el tratamiento de la miopía, aunque con respecto al LASIK, su predictibilidad es menor para tratamientos de alta miopía³⁰⁷, aunque su seguridad parece ser mayor para baja-moderada miopía^{306,591}.

En la actualidad hay comercializadas una variedad de plataformas láser excímer que utilizan diversos software y nomogramas con diferentes perfiles de ablación⁵⁹². Como hemos visto, la cirugía de superficie induce cambios celulares en la córnea que pudieran ser distintos en función de cada dispositivo, ya que no son iguales y ofrecen distintos perfiles de tallado, utilizan diferentes niveles de energía, cuya estabilidad también le afectaría, diferentes frecuencias, tamaño del spot, etc., en función de cada fabricante.

Aunque son múltiples la series comparativas entre plataformas láser excímer encontradas, la mayoría de ellas se realizaron en tratamientos para cirugía LASIK⁵⁹³⁻⁶⁰². Sin embargo, se han publicado pocos estudios para comparar los resultados de diferentes plataformas láser en PRK⁶⁰³⁻⁶⁰⁶, no encontrando entre las plataformas diferencias en cuanto a resultados visuales y refractivos⁶⁰³⁻⁶⁰⁶, una reducción similar en la sensibilidad al contraste⁶⁰⁴ con algunas plataformas, aunque una ligera mejoría con otras⁶⁰⁶, y diferencias en cuanto a las HOAs inducidas^{603,605} y factor Q⁶⁰⁵, según la plataforma utilizada .

Respecto a los láseres que conciernen a esta tesis, que son tres, *Allegretto*[®] (*WaveLight Laser Technologie AG*), *Esiris*[®] (*Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim*), y *Technolas*[®] 217C (*Bausch & Lomb Surgical, Claremont, CA*), hemos encontrado algunos estudios comparativos entre estas plataformas, tanto en LASIK como en PRK; así, existen dos publicaciones que comparan Allegretto[®] y Technolas[®] en PRK^{604,605} y otra en LASIK⁶⁰⁰; respecto a Allegretto[®] y Esiris[®], sólo existe un estudio comparativo en LASIK⁵⁹⁹; con respecto a Esiris[®] vs Technolas[®], no existen estudios comparativos ni en PRK, ni en LASIK.

Tampoco hemos encontrado ninguna publicación que compare estas tres plataformas láser para tratamiento de la miopía mediante LASEK, realizada por un mismo equipo, con la misma técnica y condiciones quirúrgicas, por lo que nos planteamos qué diferencias sobre los resultados visuales y refractivos podrían existir entre las tres, y si estas diferencias serían clínicamente relevantes.

4.5.2. Resultados del LASIK para la corrección de la miopía

Aunque en un principio los resultados iniciales parecían aceptables para tratamientos de hasta $> -20D$ ^{607-609,531}, estudios posteriores aconsejaban limitar la indicación hasta $-12D$ ⁶¹⁰. Con el control de los rangos de tratamientos, la seguridad, eficacia y predictibilidad del LASIK mecánico en baja-moderada miopía ha sido demostrada en las revisiones publicadas³⁰⁴, así como del LASIK femtosegundo^{611,612}. Estos estudios comparativos sugieren que ambas técnicas serían equiparables en resultados visuales y refractivos y son igualmente seguros.

Además, las nuevas generaciones de dispositivos láser excímer disponibles hoy en día, han mejorado su eficacia, disminuyendo los efectos secundarios debidos a los niveles de energía, patrones de ablación y de creación del flap iniciales, debido a los cabezales más precisos para el tallado del colgajo corneal, así como a la introducción del femtosegundo, lo que ha convertido la técnica LASIK en el gold estándar de la cirugía láser corneal.

En una revisión sobre de los estudios aleatorios controlados y series comparativas o no comparativas hasta entonces publicados sobre LASIK mecánico, Sugar y colaboradores³⁰⁴ concluyeron que esta técnica es un excelente procedimiento, pero no para todos los pacientes; encontraron buenos resultados de eficacia, predictibilidad y seguridad para baja-moderada miopía con seguimiento entre tres y doce meses en todos los estudios incluidos. El número de ojos con $AVsc \geq 1.0$ fue del 63-93.5% de pacientes y $AVsc \geq 0.5$ del 86-100%. La refracción residual entre $\pm 0.5D$ fue del 71-96% y entre $\pm 1D$ fue del 87.5-100% de los ojos. La pérdida de $AVcc \geq 2$ líneas de visión fue nula en casi todos las series, excepto en una, con un 7% ojos de los 33 incluidos en el estudio, aunque hay que señalar que el rango de miopía era mayor (hasta $-8D$)⁶¹³. Algo más variable fueron los resultados encontrados para moderada-alta miopía (entre $-6D$ y $-25D$) en las series revisadas, con seguimiento entre tres y doce meses. Tan solo entre un 9.8-57% de pacientes alcanzaron una $AVsc \geq 1.0$ y un 46.4-94% de pacientes alcanzaron $AVsc \geq 0.5$. La predictibilidad para $\pm 0.5D$ osciló entre un 27.1-74.4% y para $\pm 1D$ osciló entre 40.7-95.2%. La pérdida de $AVcc \geq 2$ líneas de visión fue de 0- 3.6%. Los autores concluyeron que las diferentes plataformas láser y microqueratomos de cada serie, la variabilidad de tratamiento láser en

función a los ajustes internos de los nomogramas, la zona de transición, la posición de la bisagra del colgajo y el perfil de ablación, pudieran influir en los resultados.

Revisiones comparativas posteriores entre LASIK mecánico y de femtosegundo, encuentran mejores resultados con femtosegundo en cuanto a predictibilidad⁴²² y cambios refractivos inducidos, más temprana recuperación visual y mejor sensibilidad al contraste, probablemente porque el lecho estromal tras la creación del flap está menos hidratado que con el mecánico que, como se sabe, influye en la tasa de ablación de tejido y en los resultados^{290,291}.

Además de estos factores, está demostrada la variabilidad del grosor del colgajo que crea el corte mecánico, que tiene una desviación estándar 20-40 micras^{275,276}, lo que podría afectar en mayor medida al espesor del lecho residual y a la estabilidad biomecánica de la córnea con respecto al láser femtosegundo, que está en torno a 4-20 μm ^{277,279}.

Por otro lado, parece que el cambio refractivo de la curvatura corneal, que está relacionado con la respuesta biomecánica de la superficie tras la creación del flap, es diferente entre ambas técnicas, siendo significativamente menor en el LASIK con femtosegundo que con corte mecánico, según Ortiz y colaboradores⁶¹⁴.

Otro factor diferencial es que, independientemente de la curvatura corneal, el láser de femtosegundo permite tallar flaps de diámetros variables, mientras que el mecánico es dependiente de ésta, tendiendo a crear flaps de mayores diámetros cuanto mayor es la curvatura y al contrario⁶¹⁵.

Como ya hemos comentado, la diferente morfología del flap que existe entre el corte mecánico y de femtosegundo puede influir en la aparición de HOAs⁴²¹. La creación del flap de forma mecánica induce, per se, aberraciones ópticas^{616,617} y cuanto mayor es el grado de miopía tratada, se induce mayor aberración esférica⁶¹⁸.

Tran y colaboradores⁶¹⁹ diseñaron un estudio comparativo contralateral en un grupo de pacientes que se sometieron a LASIK mecánico en un ojo y femtosegundo en el contrario, encontrando que el flap mecánico inducía más aberraciones de alto y bajo orden que el femtosegundo, de forma estadísticamente significativa. Dentro del grupo femtosegundo no había gran variabilidad en las HOAs antes de tratamiento y diez semanas después, mientras que en el grupo mecánico sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los mismos intervalos de tiempo.

Estos resultados se ven reforzados por un metaanálisis de Zhang y colaboradores⁶¹¹ de estudios comparativos aleatorios controlados para el tratamiento de la miopía, con diferentes láseres excimer (Star S4, Esiris, Technolas 217, Visx S2, LADARVISION 400), microqueratomos mecánicos (Hansatome, Moria M2, Carriazo pendular y CB) y láser de femtosegundo Intralase 10,15 y 30 kHz. El EE preoperatorio osciló de entre -2.85 ± 1.79 y -6.25 ± 3.60 y el seguimiento fue de 3 a 36 meses. Los resultados mostraron que las HOAs totales y la aberración esférica son significativamente mayores tras LASIK mecánico que con femtosegundo. En cuanto a seguridad, eficacia y predictibilidad, a los 3 meses, algunas series mostraron mayor predictibilidad y eficacia tras femtosegundo individualmente, así, en el grupo femtosegundo la $AV_{sc} \geq 1.0$ solo en una serie alcanzó un 57.1%, mientras que el resto alcanzó un 97.6-100%, y en el mecánico la misma serie alcanzó un 57.1%, mientras el resto osciló entre 88-100%. El número de ojos con refracción residual entre $\pm 0.5D$ osciló entre 90-100% en el grupo femtosegundo, mientras que en el mecánico osciló entre 78.4%- 100%.

El análisis de todos los ojos incluidos en el metaanálisis no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia ($p=0.26$) y predictibilidad ($p=0.21$). A partir de los 6 meses de seguimiento, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas en seguridad $p=(0.29)$, eficacia ($p=0.78$) y predictibilidad ($p=0.26$). Ninguna serie tuvo pérdida de $AV_{cc} \geq 2$ líneas de visión, excepto una en el grupo femtosegundo (7.5%), y la incidencia de DLK fue significativamente mayor en los tratamiento con femtosegundo ($p=0.01$); en cuanto a endocrecimiento endotelial, se encontró

un 1% de incidencia en ambas técnicas.

Otra revisión sistemática y metaanálisis posterior de Chen y colaboradores⁶¹² concluye que, tanto el LASIK mecánico como con femtosegundo son igualmente seguros y eficaces en el tratamiento de la miopía, aunque este último alcanza una mayor predictibilidad. En él se incluyeron 15 estudios prospectivos aleatorios y no aleatorios controlados en un total de 3679 ojos, con un rango de miopía entre 0 y -15.75D, con seguimiento entre 3 y 48 meses, y de los que 5 fueron estudios de ojos contralaterales.

Las diferentes series incluyeron varios microqueratomos (Hansatome, Carriazo-Barraquer, Moria M2, Carriazo-pendular, Evo One Use Plus y Zyoptix XP) y el láser de femtosegundo Intralase 10, 15, 30 y 60 kHz, pero no se detallan los datos de láseres excimer utilizados.

En cuanto a seguridad, no se encontró pérdida de AVcc ≥ 2 líneas en el 50% de las series que reportaron este dato al final del seguimiento, y en el otro 50% de las series, la pérdida de AVcc ≥ 2 líneas de visión no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0.44).

En cuanto a eficacia, el número de ojos que alcanzaron una AVsc ≥ 1.0 no mostró diferencias estadísticamente significativas al final del seguimiento entre los dos grupos (p=0.4), y la AVsc LogMAR final (entre 3 y 48 meses de seguimiento) tampoco mostró diferencias (p=0.17).

En cuanto a predictibilidad, el EE final no mostró diferencias significativas (p=0.74) entre ambos grupos y tampoco el cilindro residual (p=0.27), excepto en una serie, que resultó a favor del grupo femtosegundo. El número de ojos con refracción residual entre $\pm 0.5D$ fue mayor en el grupo femtosegundo que en el grupo mecánico, con tendencia a la significación estadística (p=0.05), aunque el análisis de sensibilidad no alcanzó significación estadística (p=0.12).

Otras medidas de resultados mostraron que la predictibilidad del grosor del flap era significativamente mayor en el grupo femtosegundo (p=0.0001); los

cambios en las HOAs, medidas en grupos de diferentes diámetros pupilares, mostraron que no había diferencias significativas en el cambio de aberraciones totales del ojo ($p=0.43$) ($p=0.33$), ni en las corneales ($p=0.4$) ($p=0.14$), para zonas ópticas de 3-4 mm y de 5-6 mm, respectivamente, entre el grupo femtosegundo y el mecánico. En cuanto a complicaciones, la incidencia de DLK fue significativamente mayor en el grupo femtosegundo ($p=0.01$), el daño epitelial fue significativamente mayor en el grupo mecánico ($p=0.04$), y la tasa de endocrecimiento endotelial no mostró diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0.97$).

Es reseñable que el análisis de un subgrupo en cuanto a seguridad, eficacia y predictibilidad, para valorar la influencia entre los diferentes microqueratomos y las diferentes frecuencias del Intralase sobre estos resultados, mostraron que el grupo Intralase alcanzaba una predictibilidad significativamente mayor que el grupo Hansatome ($p=0.02$). Los autores tuvieron en cuenta que los diferentes láseres, microqueratomos y grados de miopía tratadas podrían influir en los resultados encontrados y en la heterogeneidad entre grupos encontrada para algunos parámetros, como las HOAs ($I^2>80\%$).

La última revisión de la Academia Americana de Oftalmología²⁷⁹ sobre el LASIK con láser de femtosegundo, concluye que éste obtiene tan buenos, si no mejores resultados frente al mecánico en el tratamiento de la miopía.

Los resultados encontrados en las series incluidas en esta revisión corresponden a estudios de casos–controles, estudios aleatorios y no aleatorios controlados, estudios comparativos no aleatorizados y experimentos de laboratorio, con niveles de evidencia I, II y III. En relación a los tratamientos de la miopía con láser de femtosegundo, los resultados de eficacia, predictibilidad y seguridad refuerzan los previos ya comentados.

Así, las series sobre resultados con Intralase® 620,601,480 tienen una predictibilidad del 95% para refracción residual entre $\pm 0.5D$ y del 93-100% para $\pm 1D$; la AVsc ≥ 0.5 por encima del 93%, AVsc ≥ 0.8 por encima de 85%; la pérdida de 2 o más líneas de AVcc tan solo es de un 0-4%.

Respecto a las series con otros femtosegundos (VisuMax[®] y Femto LDV[®]) el 100% mantiene una AVsc ≥ 0.5 y entre 91-100% una AVsc ≥ 1.0 ; hasta un 54% gana 1 línea de AVcc y un 1-4% pierden 1 línea⁶²¹⁻⁶²⁴.

En cuanto a los estudios comparativos entre LASIK de femtosegundo y mecánico, todas las series incluidas en esta revisión compararon Intralase con diferentes microqueratomos (Hansatome, Carriazo-Barraquer y Moria One Use). En todas ellas los resultados visuales y refractivos eran mejores en los ojos tratados con Intralase[®] ^{420,421,625,626}, alcanzando significación estadística en cuanto a eficacia en algunas series⁶²⁶, un menor astigmatismo inducido⁴²⁰ y una mayor predictibilidad y seguridad⁶²⁵.

En cuanto al flap, generalmente todas las series revisadas arrojaban una menor desviación estándar sobre el grosor programado del colgajo para los tallados con femtosegundo^{439,443,444,447,627,628}.

Respecto a las HOAs, la mayoría de las series comparativas encontraron resultados a favor del femtosegundo (Intralase[®])^{421,441,619,625}; el LASIK mecánico mostraba más aberraciones totales^{421,441,629}, esféricas^{441,446,629} e inducidas^{440,441} entre los 3 y 6 meses de seguimiento. Ninguna serie encontró estos resultados a favor del LASIK mecánico y sólo cuatro^{446,447,630,631} encontraron resultados similares entre ambas técnicas.

Los autores de esta revisión resaltaron la necesidad de realizar nuevos estudios que comparen los resultados de otros dispositivos de femtosegundo, ya que la mayoría de las series revisadas se centraban en el laser Intralase[®], por lo que habría que evaluar si la eficacia de todos ellos es igual. De igual modo, dada la variedad de láseres excimer incluidos en los estudios de esta revisión, habría que valorar su influencia en los diferentes resultados obtenidos en estas series.

Recientemente, Huhtala y colaboradores⁶³² han publicado un análisis de los resultados con los dispositivos de femtosegundo más comercializados en la actualidad. Diseñaron una revisión sistemática y metaanálisis en un total de 5404 ojos de pacientes que se sometieron a femto-LASIK con cuatro dispositivos

diferentes (Intralase[®], Femto LDV[®], FS200[®] y VisuMax[®]) y cada grupo con diferentes plataformas excimer, encontrando que son comparables en términos de seguridad, aunque hay diferencias en cuanto a eficacia, predictibilidad y complicaciones intra y postoperatorias, que de igual manera, pudieran estar influidas por las diferentes plataformas excimer utilizadas en cada serie.

Dado que en la actualidad más del 70% de la técnica LASIK se realiza mediante el tallado del flap con láser de femtosegundo⁶¹¹, lo que ha supuesto un incremento del 40% en pocos años⁶³³, de las conclusiones de todas estas revisiones, y dado que no hemos encontrado, hasta la fecha, ningún estudio diseñado para comparar los resultados visuales y refractivos en cirugía LASIK entre varias plataformas de láser de femtosegundo y un microqueratomo mecánico, con un mismo láser excimer, realizadas por un mismo equipo y condiciones quirúrgicas, nos planteamos qué diferencias sobre los resultados visuales y refractivos podrían existir entre los diferentes dispositivos, y si estas diferencias serían clínicamente relevantes.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Las diferentes plataformas láser utilizadas, tanto para la obtención del colgajo corneal con láser de femtosegundo, como para la ablación estromal con láser excimer, en las técnicas de cirugía sustractiva corneal LASIK y LASEK, son igualmente seguras, eficaces y predecibles para el tratamiento de la miopía.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Comparar los resultados visuales y refractivos de la técnica LASEK empleando tres plataformas láser excimer diferentes para la corrección de la miopía.
2. Comparar los resultados visuales y refractivos de la técnica LASIK para la corrección de la miopía con un único láser excimer, pero empleando tres láseres de femtosegundo diferentes y un microqueratomo mecánico para la obtención del flap corneal.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN MUESTRAL

Los pacientes incluidos en los estudios de esta Tesis Doctoral son pacientes intervenidos quirúrgicamente en las clínicas Vissum, Rementería y Novovisión de Madrid por dos cirujanos refractivos experimentados (M.A.T. y M.G.G.). Dichos pacientes fueron incluidos en los distintos estudios a medida que éstos eran diseñados y realizados, en un periodo comprendido entre los años 2005 y 2015.

La muestra global constó de 1057 ojos intervenidos quirúrgicamente de baja (0 a -2.75D), moderada (-3 a -6D) o alta miopía (>-6D) mediante la técnica LASEK, LASIK mecánico o femto-LASIK. La decisión de realizar LASIK o LASEK se basó o bien en que el grosor calculado del lecho estromal residual era demasiado fino para LASIK o bien en las preferencias del paciente tras haber sido ampliamente informado de las ventajas e inconvenientes de ambos procedimientos.

Todos los pacientes incluidos en estos estudios fueron adecuadamente informados y participaron voluntariamente en ellos.

Para la realización de estos estudios se obtuvo la aprobación del Comité Ético y de Investigación de referencia de la Princesa.

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 21 años y menores de 40 que presentaran baja, moderada o alta miopía, con o sin astigmatismo asociado.

2.2 Criterios de exclusión

Fueron excluidos aquellos pacientes que presentaran una refracción inestable, sospecha de queratocono, cirugías oculares previas, enfermedad ocular o enfermedades sistémicas que pudiesen afectar al proceso de cicatrización corneal, tales como diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes o patologías del tejido conectivo.

Tampoco fueron incluidos en los estudios aquellos pacientes que no realizaron alguna de las revisiones postoperatorias según el protocolo establecido, y aquellos que no finalizaron el seguimiento hasta los tres meses postoperatorios.

3. METODOLOGÍA DE ESTUDIO

3.1 Recogida de datos

Los datos fueron recogidos en una base de datos en formato Excel. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que cumplieran los criterios anteriormente descritos.

De las historias clínicas fueron recogidos los siguientes datos por cada paciente y por cada ojo intervenido:

- Fecha de intervención
- Número de historia clínica
- Edad
- Cirujano realizador
- Esfera preoperatoria
- Cilindro y eje preoperatorio
- Equivalente esférico (EE) preoperatorio
- AVcc preoperatoria en notación decimal y LogMAR
- Paquimetría preoperatoria

- Queratometría preoperatoria
- Tratamiento de la esfera
- Tratamiento del cilindro
- Eje del tratamiento
- AVsc postoperatoria (notación decimal y LogMAR) 1 día
- AVsc postoperatoria (notación decimal y LogMAR) 7 días
- AVsc postoperatoria (notación decimal y LogMAR) 1 mes
- AVsc postoperatoria (notación decimal y LogMAR) 3 meses
- Esfera residual a los 3 meses
- Cilindro y eje residual a los 3 meses
- Equivalente esférico (EE) residual a los 3 meses
- AVcc postoperatoria (notación decimal y LogMAR) a los 3 meses

3.2 Examen preoperatorio

Todos los pacientes suspendieron el uso de lentes de contacto blandas una semana antes del examen preoperatorio y quince días antes en el caso de lentes de contacto semirrígidas. Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo antes de la intervención quirúrgica, incluyendo:

- Refracción manifiesta y ciclopléjica
- AVsc y AVcc utilizando los optotipos de Snellen (Nidek autochart projector CP 670, Nidek, Gamagori, Japon) en notación decimal, que fue convertida a notación LogMAR mediante tablas de conversión.
- Examen de biomicroscopía en lámpara de hendidura
- Toma de la presión intraocular (CT-80, Topcon, Tokio, Japon)
- Medida del GCC con paquimetría ultrasónica (DGH 5100 contact pachymeter, DHG Technology Inc, Exton, PA; OcuScan RXP, Alcon Laboratories, Inc, Fort Worth, TX)
- Topografía corneal y queratometría (Dicon CT200, Vismed Inc., San Diego, Calif; CSO Construzione Strumenti Oftalmici, Italia)

- Medición del diámetro pupilar en condiciones mesópicas de iluminación (Colvard, Oasis, Glendora, Calif.)
- Examen del fondo de ojo

4. DISPOSITIVOS LÁSER EXCIMER, DE FEMTOSEGUNDO Y MICROQUERATOMO: CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

- Plataformas láser excimer: características técnicas.

Láser excimer WaveLight Allegretto® (WaveLight Laser Technologie AG)

El láser excimer WaveLight Allegretto es un dispositivo con frecuencia de pulso de 400 Hz, con una duración de pulso de 10-20 nanosegundos y un tamaño de spot 0.68 mm. Tiene un perfil de haz Gaussiano -que genera una superficie de ablación muy homogénea, pero el inconveniente es el efecto térmico en la periferia del haz-. Puede tratar zonas ópticas de hasta 8 mm y corregir hasta -14D de esfera y -6D de cilindro. Además puede realizar tratamientos basados en topografía, aberrometría o asfericidad corneales, aunque este láser puede mantener la asfericidad fisiológica corneal aún con tratamientos estándar.

El rastreo ocular (eye tracker) es controlado por un sistema de infrarrojos sincronizado con la frecuencia de pulsos, y aunque no tiene en cuenta la cicl torsión del globo ocular, utiliza un sistema de cruceta para comprobar el correcto posicionamiento ocular.

Láser excimer Esiris® (Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim)

El láser excimer Esiris cuenta con una tecnología de punto flotante, una frecuencia de pulso de 200 Hz, una densidad de energía de 650 mJ/cm² y un perfil de haz para-Gaussiano de 0.8 mm de spot. Utiliza un sistema de rastreo ocular rápido de 300 Hz y una media de tiempo de respuesta de 6-8 milisegundos. Permite trazar zonas ópticas de hasta 9 mm y realizar tratamiento de hasta -18D de esfera creando un patrón esférico .

Láser excimer Technolas 217C[®] (Bausch & Lomb Surgical, Claremont, CA)

El láser excimer Technolas 217C es un dispositivo con tecnología PlanoScan de punto volante (flying spot) que incluye un algoritmo que evita un doble impacto sobre un mismo punto, lo que provocaría daño térmico o edema del tejido, e incorpora un software de tratamiento con una tarjeta de perfil Gaussiana truncada –juega con la ventaja de la homogeneidad que genera este tipo de haz, pero elimina el efecto térmico de la periferia- con un spot de láser de 2 mm de haz. Cuenta con un sistema de filtrado para mantener limpias las ópticas en cada encendido y sistema integrado de gas Fluoruro de Argón (ArF). Tiene una frecuencia de pulso de 50 Hz y una fluencia (cantidad de energía del haz de láser que emite el dispositivo) de 130 mJ/cm², con una tasa de corte de 0.25 µm (1.25-1.5 µm por cada 5-6- puntos). La unidad de rastreo ocular es activa y pasiva, para compensar los micromovimientos oculares durante el tratamiento, y el rango de movimiento es de 1,5 mm. Permite correcciones de hasta -12D de esfera y -3D de cilindro.

- ii. Microqueratomo y plataformas láser de femtosegundo para la creación del flap corneal: características técnicas

Microqueratomo Hansatome[®] zero-compression (Hansa Research and Development, Miami, Flo, USA y distribuido por Baush & Lomb Corporation).

Este microqueratomo diseñado con cabezal y cuchilla automáticos permite la creación de un flap corneal de bisagra superior, con un diámetro de 8.5-9.5 mm y un espesor predeterminado en 120 µm. Una cuchilla desechable de acero se ensambla en la cabeza del microqueratomo a un adaptador y se conecta a un motor. Una consola de energía transmite la señal por compensación electrónica a la cabeza, confiriéndole una velocidad constante al motor, que avanza con una oscilación lateral de la cuchilla. Comparado con otros microqueratomos, el Hansatome zero-compression dispone de un borde más redondeado del cabezal y el radio interno de la ranura del flap es más plano, lo que minimiza el daño epitelial al paso del microqueratomo, al generar menos fuerza de corte y una menor compresión del flap corneal. Además, debido a la disposición y a la

elevación de las guías, este microqueratomo genera menos rozamiento con los párpados, blefaróstato o con los aisladores de pestañas.

Láser de femtosegundo Intralase FS60[®] (Abbott Medical Optics Inc., Santa Ana, California)

Este dispositivo emite a una longitud de onda de 1040 nm, trabaja a alta energía y baja frecuencia, en orden de 1 μ J y 60 kHz, respectivamente, con una duración de pulso de >500 fs, tamaño de spot >1 μ m, con una geometría de corte y flexibilidad muy alta, que requiere temperatura y humedad ambientales constantes. Consta de un anillo de succión manual y un cono de aplanación de interfaz planar, con alta flexibilidad y geometría de corte (tamaño y ángulo de la bisagra y ángulo de corte del borde del flap), y una velocidad de operación de 31 segundos para máximo rango de diámetro del colgajo. Una vez colocado el cono de aplanación sobre la córnea, tiene la ventaja de que permite readaptar la posición del flap desde la interfaz del ordenador hasta 1 mm, aunque esto supone una reducción en el diámetro del flap. El patrón en trama realiza una resección lamelar en primer lugar, y posteriormente el corte lateral del borde del colgajo y el bolsillo vertical, lo que supone un atrapamiento inicial de la burbujas de gas liberadas.

Láser de femtosegundo Wavelight FS200[®] (Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, TX, USA)

Este dispositivo emite a una longitud de onda de 1050 nm, trabaja a baja energía y alta frecuencia, entre 0.3-1.5 μ J y 200 kHz, respectivamente, con una duración de pulso aproximadamente de 350 fs. Consta de un anillo de succión con sistema automático de vacío y un cono de aplanación de interfaz planar, con un sistema de chequeo y un calibrado de láser automático y un sistema tridimensional de escaneo de control de posición del spot. Permite reposicionar el centrado del flap en un área de hasta 10 mm de una vez colocado el anillo de succión. Al comenzar el tratamiento, crea, en primer lugar, un túnel de escape desde el limbo corneal hacia la bisagra del colgajo, que permite la salida de burbujas de gas, evitando así su atrapamiento en la interfase cuando se realiza el corte lamelar, que sigue un patrón en trama, finalizando con el corte vertical del borde lateral del colgajo, que sigue un patrón circular periférico, y creando una

bisagra de tamaño, ángulo y localización ajustable. El tiempo de tratamiento para el tallado del flap es de 6-7 segundos, aunque puede variar dependiendo del diámetro del flap y los niveles de energía programados.

Láser de femtosegundo Femto LDV[®] Z6 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Switzerland)

Este dispositivo emite a una longitud de onda de 1040 nm, trabaja a baja energía y alta frecuencia, en el rango de los nanosegundos y con una tasa de pulso de 1 MHz, una duración de pulso de 250 fs, un tamaño de spot <1 µm, con una geometría de corte y flexibilidad limitados. Su interfaz se basa en el centrado mecánico mediante un brazo móvil que obtiene colgajos de morfología planar mediante una serie de anillos de succión para crear distintos diámetros de flap y unas láminas que determinan su grosor para 110 ó 140 µm, utiliza un patrón en trama segmentado para la resección corneal de fuera hacia dentro, en un solo paso y a una velocidad de operación de 25 segundos para máximo rango de diámetro del colgajo. Este patrón permite la liberación instantánea de las burbujas de gas a través del corte lateral, evitando su atrapamiento. No es sensible a las condiciones ambientales para trabajar.

4.1 Procedimientos realizados

Para la desinfección de la piel de los párpados se aplicó en todos los casos povidona yodada al 5% o gluconato de clorhexidina en solución al 0.5% (en los casos de hipersensibilidad al yodo) y posteriormente se instilaba en el ojo 1 gota de tetracaína + oxibuprocaina.

Una vez en la sala quirúrgica se colocó un paño estéril, se aislaron las pestañas con un apósito transparente tipo Tegaderm[®] y se colocó un blefaróstato de Lieberman. Todas las intervenciones quirúrgicas se realizaron bajo anestesia tópica con lidocaína al 2%.

i. Técnica LASEK

En la cirugía LASEK se coloca un marcador semicortante de 8.5 mm (ASICO, Westmont, IL) en la córnea, centrado en la pupila y se instila en su interior una solución de etanol al 20% diluido en BSS[®] (Balanced Salt Solution), que se deja actuar durante 40 segundos. Para retirarlo se utiliza una hemosteta de Merocel[®] (Medtronic Ophthalmics) estéril, que es una esponja de acetato de polivinilo altamente absorbente y libre de fibras sueltas. Una vez eliminado el etanol, se irriga toda la superficie ocular con abundante BSS. Con una hemosteta seca se delimitan los bordes definidos por el marcador y con un cuchillito Crescent[®] recto (Alcon Surgical, Orlando, FL) se levanta el flap epitelial, dejándolo unido a las 12h al limbo corneal superior. Una vez secado el lecho estromal con otra hemosteta, se procede a la fijación del sistema de rastreo ocular (eye tracker) y se realiza la ablación con el láser excimer (Allegretto, Esiris o Technolas).

El tratamiento ablativo a realizar con cada láser excimer se programa en base al nomograma recomendado por el fabricante, tratando una zona óptica de entre 6 y 7.5 mm en función del tamaño pupilar en condiciones mesópicas de iluminación, con una zona de transición automáticamente determinada por el láser.

Los parámetros de los láseres excimer empleados en nuestros estudios son:

- Allegretto[®] (WaveLight Laser Technologie AG): 193 nm con 0.95 mm de separación del spot, 200 mJ/cm² de fluencia y 400 Hz de tasa de repetición.

- Esiris[®] (Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim): 193 nm con 0.95 mm de separación del spot, 650 mJ/cm² de fluencia y 200 Hz de tasa de repetición.

- Technolas 217C (Bausch & Lomb Surgical, Claremont, CA): 193 nm con 0.95 mm de separación del spot, 600 mJ/cm² de fluencia y tasa de repetición de 50 Hz.

En todos los casos se aplicó MMC diluida al 0.02%. La preparación de MMC se realizó en servicio de farmacia bajo campana de flujo laminar, añadiendo 5 ml de agua destilada estéril a un vial de MMC de 2 mg, quedando diluida a razón de 0.4mg/ml. De esta dilución se extrajeron 0.5 ml y se mezclaron con 0.5ml de agua destilada estéril para conseguir 0.2 mg/ml (0,02%). Una vez finalizada la ablación, se aplicó sobre el lecho estromal durante 15 segundos por cada 50 µm de ablación, siendo muy cuidadoso de que ésta no goteara al flap epitelial ni al limbo. Para ablaciones inferiores a 50 µm el tiempo de aplicación fue de 15 segundos. Transcurrido el tiempo de aplicación de MMC se procedió a la irrigación profusa del lecho estromal con BSS con la ayuda de una jeringa conectada a cánula de irrigación, y con la misma cánula se recoloca el flap epitelial de forma que cubra el área ablacionada. Por último, se colocó con cuidado una lente de contacto terapéutica (Acuvue, Johnson & Johnson Vision Care Inc., Jacksonville, FL). Antes de retirar el blefaróstato y el paño quirúrgicos, se aplicaron gotas de colirio antibiótico (Ciprofloxacino 3mg/ml) y antiinflamatorio no esteroideo (Ketorolaco trometamol 5 mg/ml).

Dado que la MMC intraoperatoria parece disminuir la respuesta cicatricial corneal subsiguiente a la ablación estromal, se aplicó una hipocorrección del 10% sobre el defecto esférico programado, para evitar la hipercorrección. En todos los grupos se aplicaron tratamientos estándar para la ablación del lecho residual.

La medicación postoperatoria consistió en gotas de antibiótico (Ciprofloxacino 3mg/ml) y corticoide (Dexametasona 1mg/ml) aplicadas cuatro veces al día hasta que se completa la reepitelización. Una vez finalizada ésta, se retira la lente de contacto terapéutica y se suspende el tratamiento antibiótico tópico. Las gotas de corticoide se reducen a partir de entonces según la siguiente pauta: tres veces al día durante el primer mes, dos veces al día durante los quince días siguientes, una vez al día durante quince días más, y se suspenden.

ii. Técnica LASIK con microqueratomo mecánico

Se realizaron dos marcas asimétricas sobre la córnea con marcador de Mendez[®] (*Albert Heiss GmbH & Co. KG*) para LASIK impregnado de violeta de genciana. A continuación se colocó el anillo de succión de 8.5 o 9.5 mm centrado sobre la pupila, y una vez alcanzada la presión de vacío se instilaron gotas de BSS sobre la córnea y el anillo de succión, y se colocó el microqueratomo Hansatome[®] zero-compression (*Bausch & Lomb*) con una hoja de corte de 120 μm , realizando un flap de bisagra superior. Una vez liberada la presión de vacío y retirado el anillo de succión y el microqueratomo, el flap fue replegado sobre sí mismo con una espátula de Bahamon[®] (*Moria SA, Antony, Francia*) para LASIK. Se secó el lecho estromal con una hemosteta y se procedió a la fijación del sistema de rastreo ocular (eye tracker). La ablación se realizó bajo tratamiento estándar, empleando en todos los casos el láser excimer Allegretto, aplicando el nomograma recomendado por el fabricante con una zona óptica de entre 6 y 7.5 mm en función del tamaño pupilar en condiciones mesópicas de iluminación, y con una zona de transición automáticamente determinada por el láser. Durante la ablación, tanto el flap como la bisagra son protegidos por una hemosteta. Finalizado el tratamiento, se irrigó el lecho estromal con abundante BSS mediante una jeringa conectada a cánula de irrigación, se recolocó el flap sobre el lecho estromal hasta quedar alineado con las marcas corneales realizadas al comienzo de la cirugía, el flap se planchó con una hemosteta húmeda desde la bisagra hasta el borde inferior y se pasó una hemosteta seca por todo el reborde del flap para secarlo y facilitar su adherencia. Antes de retirar el blefaróstato, se aplicaron gotas de colirio antibiótico (Ciprofloxacino 3 mg/ml) y antiinflamatorio no esteroideo (Ketorolaco trometamol 5 mg/ml).

La medicación postoperatoria consistió en gotas de antibiótico (Ciprofloxacino 3mg/ml) y corticoide (Dexametasona 1mg/ml) aplicadas cuatro veces al día durante la primera semana tras la cirugía. A partir de ese momento, se suspenden dichas gotas y se aplican sólo lágrimas artificiales.

iii. Técnica LASIK con láser de femtosegundo

La cirugía se realiza con anestesia tópica (lidocaína 2%). Se desinfecta el ojo y la piel con povidona yodada o gluconato de clorhexidina en solución al 0.5% (en los casos de hipersensibilidad al yodo), y se colocan el paño quirúrgico estéril y un blefaróstato rígido.

Se emplearon tres modelos diferentes de láser de femtosegundo para la obtención del flap corneal de bisagra superior, cada uno de ellos con sus propios parámetros:

- El Intralase[®] 60-kHz emplea un patrón en trama horizontal, con centrado por ordenador y superficie de contacto plana, se programó con una sección de corte de 0.90 μJ y un ángulo de corte de 70°, con una energía de 0,90 μJ para la fotodisrupción del estroma corneal, con una separación entre los impactos del láser de 7.0 μm , una bisagra superior con un ángulo de 50°, un diámetro del colgajo de 8.5 mm y un espesor de 110 μm .
- El FS200[®] 200-kHz emplea un patrón en trama horizontal, con centrado por ordenador y superficie de contacto plana modificada, se programó con una sección de corte de 0.80 μJ y un ángulo de corte de 70°, con una energía de 0.83 μJ para la fotodisrupción del estroma corneal, con una separación entre los impactos del láser de 8.0 μm , una bisagra superior a 90°, un diámetro del colgajo de 9 mm y un espesor de 120 μm .
- El Femto LDV[®] Z6 emplea un patrón en trama horizontal, con centrado por ordenador y superficie de contacto plana y anillos de succión de 9 o 10 mm dependiendo de la curvatura corneal; se programó con una sección de corte de 0.90 μJ y un ángulo de corte de 70°, con una energía de 100 μJ para la fotodisrupción del estroma

corneal, con un tamaño del spot de 1 μm , una bisagra superior a 90°, un diámetro del colgajo de 9 mm y un espesor de 110 μm .

Una vez tallado el flap, se retiró el blefaróstato y se dejó al paciente en reposo, con los ojos cerrados durante diez minutos y, transcurrido ese tiempo, el paciente fue trasladado a la camilla del láser excimer. Una vez colocado el paño quirúrgico estéril y el blefaróstato, el flap se levantó con una espátula de Bahamon[®] (Moria SA, Antony, Francia) para LASIK y el flap fue replegado sobre sí mismo. Se secó el lecho estromal con una hemosteta, se procedió a la fijación del sistema de rastreo ocular (eye tracker) en la pupila. La ablación se realizó bajo tratamiento estándar, empleando en todos los casos el láser excimer Allegretto, aplicando el nomograma recomendado por el fabricante con una zona óptica de entre 6 y 7.5 mm en función del tamaño pupilar en condiciones mesópicas de iluminación, y con una zona de transición automáticamente determinada por el láser. Durante la ablación, tanto el flap como la bisagra fueron protegidos por una hemosteta. Finalizado el tratamiento, se irrigó el lecho con abundante BSS mediante una jeringa conectada a cánula de irrigación, se recolocó el flap sobre el lecho estromal, el flap se planchó con una hemosteta húmeda desde la bisagra hasta el borde inferior y se pasó una hemosteta seca por todo el reborde del flap para secarlo y facilitar su adherencia. Antes de retirar el blefaróstato, se aplicaron gotas de colirio antibiótico (Ciprofloxacino 3 mg/ml) y antiinflamatorio no esteroideo (Ketorolaco trometamol 5 mg/ml).

La medicación postoperatoria consistió en gotas de antibiótico (Ciprofloxacino 3mg/ml) y corticoide (Dexametasona 1mg/ml) aplicadas cuatro veces al día durante la primera semana tras la cirugía. A partir de ese momento, se suspenden dichas gotas y se aplican sólo lágrimas artificiales.

4.2 Seguimiento postoperatorio

El seguimiento postoperatorio es común a todas las técnicas quirúrgicas realizadas. Dichas revisiones se realizaron al día siguiente, a la semana, al mes y tres meses de la cirugía. En dichas revisiones, dos optometristas, enmascarados para la refracción preoperatoria y la técnica quirúrgica, registraron la AVsc.

Además, en la revisión de los tres meses se incluyó el registro de la refracción residual manifiesta y la AVcc. La agudeza visual postoperatoria por encima de la unidad se valoró hasta 1.5 (notación decimal). Todos los pacientes fueron graduados en la misma habitación con la luz ajustada a condiciones mesópicas.

5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO GENERAL

Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó el programa “Statview SE + Graphics” TM (Abacus Concepts Inc., Berkeley,CA) y el ordenador personal Macintosh PowerBook 1400cs/117 (Apple Computer Inc., Cupertino, CA, USA).

Todas las tomas de AV se registraron en notación decimal y se convirtieron a LogMAR según tablas de conversión.

La analítica descriptiva incluyó el cálculo de la media, error estándar, desviación estándar y rango. Los parámetros cuantitativos se expresaron por el valor de la media \pm la desviación estándar.

Para las pruebas de normalidad se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para las comparaciones múltiples se utilizó el análisis de la varianza ANOVA factorial y se realizó análisis de regresión lineal intragrupos. Se estableció un intervalo de confianza de 95% y una significación estadística para aquellos valores de $P < 0.05$.

6 DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO: MUESTRA, SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS

6.1 Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASEK empleando tres plataformas láser excimer diferentes para la corrección de la miopía.

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de cohortes de 394 ojos consecutivos, procedentes de las bases de datos de las Clínica Vissum y

Novovisión, de pacientes menores de 40 años, que se sometieron a cirugía refractiva corneal tipo LASEK para corregir un defecto refractivo miópico ($\leq -10D$), con o sin astigmatismo asociado ($\leq -4.5D$). Los ojos se dividieron en tres grupos:

- El primer grupo incluyó 122 ojos intervenidos con el láser excimer Allegretto 400 Hz entre Julio de 2012 y Abril de 2014.
- El segundo grupo incluyó 135 ojos intervenidos con el láser excimer Esiris entre Enero de 2009 y Junio de 2010.
- El tercer grupo incluyó 137 ojos intervenidos con el láser excimer Technolas 217 C en el año 2005.

Los tres grupos fueron empatados previamente por error refractivo preoperatorio. El criterio de emparejamiento fue: diferencia en esfera preoperatoria $\leq 0.50D$ y diferencia en cilindro preoperatorio $\leq 0.50D$. Todos los pacientes seleccionados cumplían los criterios generales de inclusión.

Para analizar la influencia del modelo de láser excimer empleado para la ablación en el resultado visual y refractivo final de la técnica LASEK, se empleó el análisis de la varianza ANOVA factorial y el análisis de regresión lineal.

6.2 Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASIK para la corrección de la miopía con un único láser excimer, pero empleando tres láseres de femtosegundo diferentes y un microqueratomo mecánico para la obtención del flap corneal.

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de cohortes de un grupo de 550 ojos consecutivos, procedentes de las bases de datos de las Clínicas Rementería y Novovisión, de pacientes menores de 40 años, que se sometieron a cirugía sustractiva corneal tipo femto-LASIK o LASIK-mecánico para el tratamiento de la miopía (desde $-0.75D$ hasta $-7.75D$) con o sin astigmatismo asociado ($\leq -4.5D$).

La decisión de obtener el flap con el microqueratomo o con el láser de femtosegundo se basó en la curvatura corneal preoperatoria (cuando la medida queratométrica era menor de 41D o mayor de 46D, el flap era creado con el láser de femtosegundo), y el tamaño pupilar en condiciones mesópicas (cuando el diámetro pupilar era ≥ 7 mm se indicaba láser de femtosegundo). Además, cuando el paciente era candidato apto para ambos procedimientos, la decisión de realizar uno u otro se basó en las preferencias del paciente, tras haber sido adecuadamente informado de las ventajas e inconvenientes de ambas técnicas. La utilización de uno u otro láser de femtosegundo dependió de las diferentes fechas en que permanecieron en dichos centros.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en cuatro grupos:

- El primer grupo incluyó 206 ojos intervenidos con el láser de femtosegundo FS200 entre Mayo de 2013 y Diciembre de 2014.
- El segundo grupo incluyó 134 ojos intervenidos con el láser de femtosegundo Intralase FS60 entre Julio de 2013 y Octubre de 2014.
- El tercer grupo incluyó 112 ojos intervenidos con el láser de femtosegundo Femto LDV Z6 entre Julio de 2012 y Febrero de 2013
- El cuarto grupo incluyó 98 ojos intervenidos con el microqueratomo mecánico Hansatome entre los años 2007 y 2008.

La ablación se realizó empleando en todos los casos el láser excimer Allegretto 400 Hz bajo tratamientos estándar, aplicando el nomograma recomendado por el fabricante.

Los cuatro grupos fueron empatados previamente por error refractivo preoperatorio. El criterio de emparejamiento fue: diferencia en esfera preoperatoria $\leq 0.50D$ y diferencia en cilindro preoperatorio $\leq 0.50D$. Todos los pacientes seleccionados cumplían los criterios generales de inclusión.

Para analizar la influencia del método empleado para la obtención del flap (microqueratomo mecánico versus diferentes plataformas de láser de FS) en el resultado visual y refractivo final de la técnica LASIK, se empleó el análisis de la varianza ANOVA factorial y el análisis de regresión lineal.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASEK empleando tres plataformas láser excimer diferentes para la corrección de la miopía.

Se incluyeron 394 ojos consecutivos que habían sido sometidos a cirugía refractiva corneal tipo LASEK, empleando tres láseres excimer para la corrección de la miopía (122 ojos tratados con Allegretto versus 135 ojos tratados con Esiris versus 137 ojos tratados con Technolas).

Los datos preoperatorios de los tres grupos evaluados se muestran en la **TABLA 4**.

No se detectaron diferencias significativas en la refracción preoperatoria entre los tres grupos evaluados.

Las AVcc preoperatorias en notación decimal y LogMAR no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Allegretto, Esiris y Technolas, aunque sí se detectó una tendencia a la significación entre el grupo Allegretto (1.12 ± 0.1) frente a Technolas (1.08 ± 0.1) cuando se comparó la AVcc preoperatoria evaluada en notación decimal ($P=0.05$).

Con respecto a la edad de los pacientes, se observó que los pacientes tratados con Allegretto eran significativamente más jóvenes (28.0 ± 4.5 años) que los pacientes tratados con Esiris (30.4 ± 5.5 años) y que los pacientes tratados con Technolas (31.8 ± 7.4) ($P=0.0002$). Estas diferencias en la edad entre grupos, aunque eran estadísticamente significativas, probablemente no eran clínicamente relevantes.

Se detectaron, además, diferencias estadísticamente significativas pero clínicamente no relevantes, tanto en la paquimetría ($P=0.03$) como en la queratometría preoperatoria, tanto para K1 ($P=0.0005$), como para K2 ($P=0.0001$), entre los grupos Allegretto, Esiris y Technolas.

Datos preoperatorios	ALLEGRETTO	ESIRIS	TECHNOLAS	P
OJOS	122	135	137	
ESFERA	-4.10±2.2	-4.16±2.2	-4.23±2.2	0.9
CILINDRO	-0.9±0.9	-0.9±0.8	-0.89±0.8	0.9
AVCC (LogMAR)	-0.04±0.1	-0.04±0.1	-0.03±0.1	0.06
AVCC (DECIMAL)	1.12±0.1	1.11±0.1	1.08±0.1	0.05
PAQUIMETRIA	524 ±26.0	514 ±31.2	520±28.0	0.03
QUERATOMETRIA K1	43.12 ±1.5	43.77 ±1.5	43.65±1.5	0.0005
QUERATOMETRIA K2	44.1 ±1.6	44.9 ±1.6	44.6 ±1.5	0.0001
EDAD	28±4.5	30.4±5.5	31.8±7.4	0.0002

TABLA 4. Datos preoperatorios de los 394 ojos tratados con LASEK divididos en tres grupos en base al láser excimer empleado para la corrección de la miopía. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

La AVsc en notación decimal y en notación LogMAR fue similar con Allegretto, Esiris y Technolas, al día siguiente, a la semana y al mes de la cirugía ($P>0,05$).

Sin embargo, a los tres meses de la cirugía la AVsc en notación decimal fue significativamente mejor en el grupo tratado con Allegretto ($1.11±0.2$) que en los grupos tratados con Esiris ($1.01±0.2$) y Technolas ($0.98±0.2$) ($P=0.0001$). La **FIGURA 1** muestra la evolución de la AVsc durante el seguimiento postoperatorio con los tres láseres excimer evaluados.

Asimismo, a los 3 meses del postoperatorio, la AVsc en notación LogMAR también fue significativamente mejor en el grupo tratado con Allegretto ($-0.03±0.1$) que en los grupos tratados con Esiris ($0.09±0.1$) y Technolas ($0.01±0.1$) ($P=0.0001$).

Los resultados de la AVsc postoperatoria se muestran en la **TABLA 5** tanto en notación decimal, como en notación LogMAR.

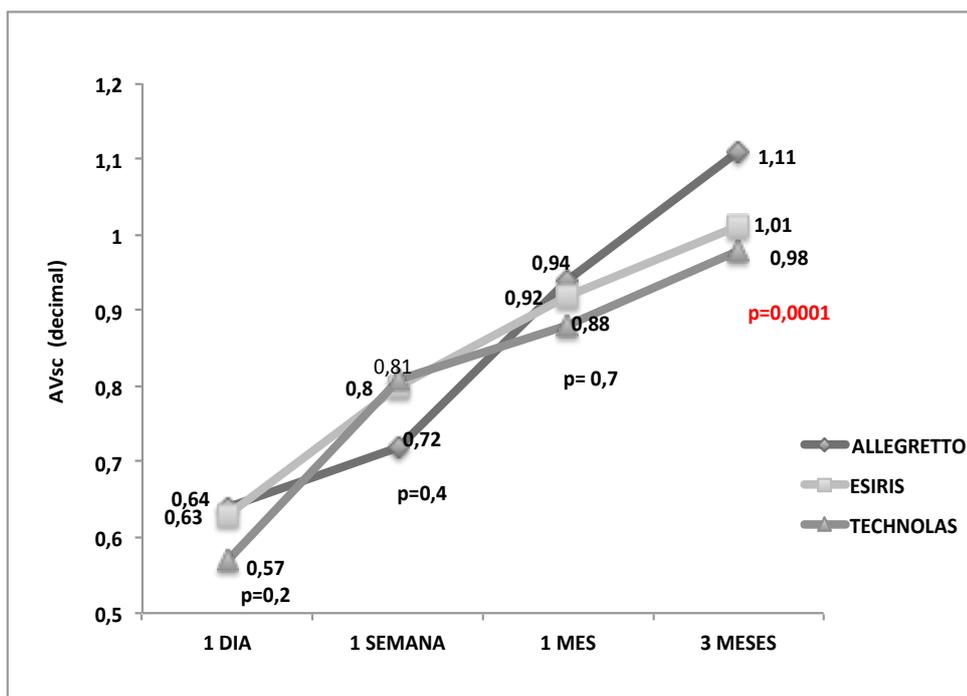


FIGURA 1. Evolución de la agudeza visual sin corrección postoperatoria tras LASEK. Comparación de los resultados obtenidos con Allegretto, Esiris y Technolas. La agudeza visual se expresa en notación decimal.

Datos postoperatorios	ALLEGRETTO	ESIRIS	TECHNOLAS	P
AVsc (decimal)				
1 día	0.64±0.3	0.63±0.2	0.57±0.2	0.2
1 semana	0.72±0.2	0.80±0.2	0.81±0.6	0.4
1 mes	0.94±0.2	0.92±0.2	0.88±0.2	0.07
3 meses	1.11±0.2	1.01±0.2	0.98±0.2	0.0001
AVsc (LogMar)				
1 día	0.29±0.4	0.23±0.2	0.27±0.2	0.5
1 semana	0.16±0.1	0.12±0.2	0.13±0.2	0.4
1 mes	0.04±0.1	0.04±0.1	0.06±0.1	0.2
3 meses	-0.03±0.1	0.09±0.1	0.01±0.1	0.0001

TABLA 5. Resultados de la agudeza visual sin corrección postoperatoria al día siguiente de la cirugía, a la semana, al mes y a los 3 meses tras LASEK, empleando los láseres excimer Allegretto, Esiris y Technolas para la corrección de la miopía.

A los tres meses de la cirugía, la AVcc en notación decimal mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Allegretto, Esiris y Technolas, de manera que la AVcc tanto con Allegretto (1.13 ± 0.2) como Esiris (1.10 ± 0.1) fueron significativamente mejores que con Technolas (1.04 ± 0.2) ($P=0.0001$). Sin embargo, cuando se evaluó la AVcc en notación LogMAR a los 3 meses del postoperatorio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Allegretto, Esiris y Technolas, respectivamente, aunque hubo una tendencia a la significación a favor del grupo Esiris (-0.04 ± 0.1) respecto a Technolas (-0.01 ± 0.1) ($P=0.05$).

Con respecto a la refracción esférica residual, el análisis estadístico mostró diferencias significativas entre los grupos Allegretto, Esiris y Technolas, respectivamente, a favor del grupo Allegretto respecto a Esiris y Technolas ($-0.01 \pm 0.2D$ versus $0.29 \pm 0.7D$ versus $0.27 \pm 0.6D$) ($P=0.0001$). Con respecto al cilindro residual, el grupo Allegretto mostró resultados significativamente mejores ($-0.06 \pm 0.3D$) que el grupo Esiris ($-0.37 \pm 0.5D$) y el grupo Technolas ($-0.26 \pm 0.5D$) ($P=0.0001$). La **TABLA 6** muestra los datos postoperatorios y la comparación entre los diferentes parámetros entre los 3 grupos de láser excimer evaluados.

PARAMETROS	ALLEGRETTO	ESIRIS	TECHNOLAS	P
Esfera residual	-0.01 ± 0.2	0.29 ± 0.7	0.27 ± 0.6	0.0001
Cilindro residual	-0.06 ± 0.3	-0.37 ± 0.5	-0.26 ± 0.5	0.0001
AVcc (Decimal)	1.13 ± 0.2	1.10 ± 0.1	1.04 ± 0.2	0.0001
AVcc (LogMAR)	-0.02 ± 0.2	-0.04 ± 0.1	-0.01 ± 0.1	0.05
Indice de Eficacia	0.99 ± 0.2	0.90 ± 0.2	0.91 ± 0.2	0.0004
Indice de Seguridad	1.00 ± 0.1	1.07 ± 0.9	0.90 ± 0.1	0.03
Cambio en líneas AVcc	-0.001 ± 0.1	-0.007 ± 0.1	-0.025 ± 0.1	0.06

TABLA 6. Resultados visuales y refractivos a los 3 meses tras cirugía refractiva LASEK empleando los láseres excimer Allegretto, Esiris y Technolas para la corrección de la miopía. Los datos se expresan como: media \pm desviación estándar.

El índice de Eficacia (definido como el cociente AVsc postoperatoria / AVcc preoperatoria) fue significativamente mejor en el grupo Allegretto (0.99 ± 0.2) respecto a Esiris (0.90 ± 0.2) y Technolas (0.91 ± 0.2) ($P=0.0004$).

Así, a los tres meses del postoperatorio, en el grupo Allegretto el 98.4% (121 ojos) alcanzó una AVsc ≥ 0.5 , frente al 96.3% (130 ojos) del grupo Esiris y el 97.1% (133 ojos) del grupo Technolas. El 93.4% (114 ojos) del grupo Allegretto alcanzó una AVsc ≥ 0.8 , frente al 87.4% (118 ojos) del grupo Esiris y el 83.9% (115 ojos) del grupo Technolas. El 86.9% (106 ojos) del grupo Allegretto alcanzó una AVsc ≥ 1.0 , frente al 63.7% (86 ojos) del grupo Esiris y el 67.9% (93 ojos) del grupo Technolas. Por el contrario, el 0.8% (1 ojo) del grupo Allegretto alcanzó una AVsc < 0.5 , frente al 3.7% (5 ojos) del grupo Esiris y el 2.9% (4) del grupo Technolas. La **FIGURA 2** muestra los porcentajes de AVsc en los 3 grupos de láser excimer evaluados.

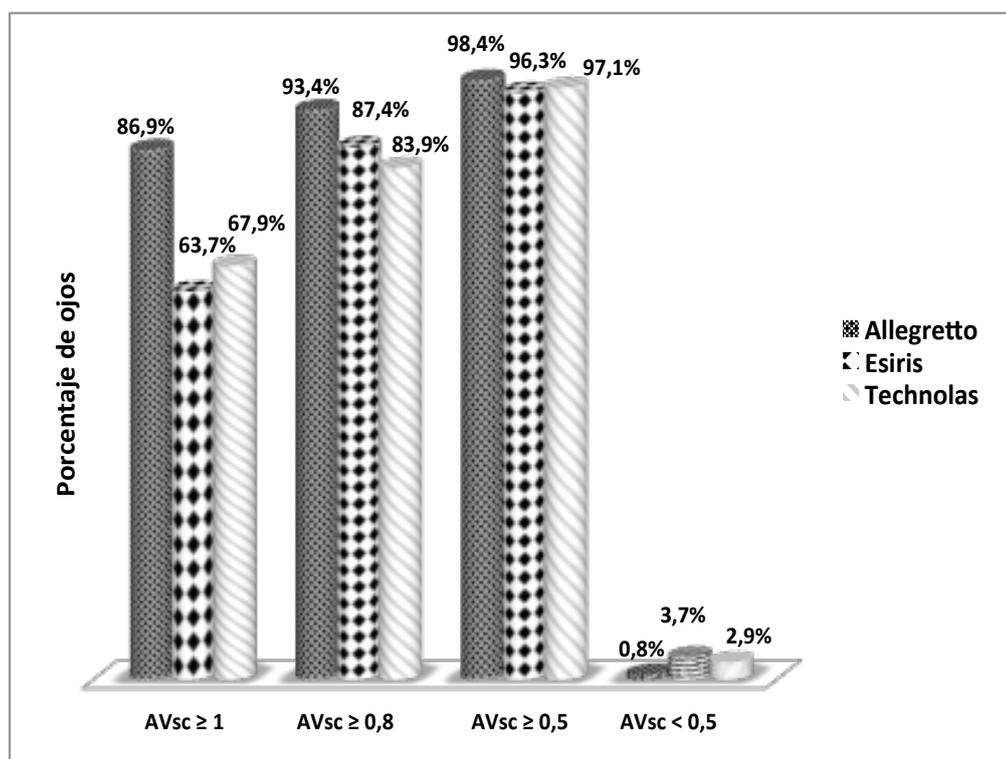


FIGURA 2. Resultados de la agudeza visual sin corrección a los 3 meses postoperatorios tras LASEK empleando los láseres excimer Allegretto, Esiris y Technolas para la corrección de la miopía.

El índice de Seguridad (definido como el cociente AVcc postoperatoria / AVcc preoperatoria), a los tres meses, mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Allegretto (1.00 ± 0.1) y Esiris (1.07 ± 0.9) frente a Technolas (0.90 ± 0.1) ($P=0.03$), aunque no se observaron estas diferencias entre los dos primeros.

Los cambios en líneas de AVcc a los 3 meses del postoperatorio se muestran en la **FIGURA 3**. Un 26.3% (32 ojos) del grupo Allegretto frente al 21.5% (29 ojos) del grupo Esiris y el 8.8% (12 ojos) del grupo Technolas ganaron 1 línea de AVcc. Un 0.8 (1 ojo) del grupo Allegretto frente al 0.7% (1 ojo) del grupo Esiris y el 0.7% (1 ojo) del grupo Technolas ganaron 2 líneas de AVcc. Un 47.5% (58 ojos) en el grupo Allegretto frente al 51.9% (70 ojos) del grupo Esiris y el 63.5% (87 ojos) del grupo Technolas no ganaron ni perdieron líneas de AVcc. Un 22.1% (27 ojos) en el grupo Allegretto frente al 22.2% (30 ojos) del grupo Esiris y el 22.6% (31 ojos) del grupo Technolas perdieron 1 línea de AVcc. Un 3.3% (4 ojos) en el grupo Allegretto frente al 3.7% (5 ojos) del grupo Esiris y el 3.7% (5 ojos) del grupo Technolas perdieron 2 líneas de AVcc. Ningún ojo perdió más de 2 líneas de AVcc en ninguno de los grupos.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en cuanto a los cambios entre líneas de AVcc preoperatoria y postoperatoria a los tres meses (**TABLA 6**).

A los tres meses de la cirugía la predictibilidad, definida como el porcentaje de ojos que se encuentran entre $\pm 0.5D$ de EE residual con respecto a la emetropía, fue del 95% (116 ojos) en el grupo Allegretto, del 75.5% (102 ojos) en el grupo Esiris y del 85% (116 ojos) en el grupo Technolas. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre los tres grupos ($P=0.0001$) a favor del grupo Allegretto (**FIGURA 4**).

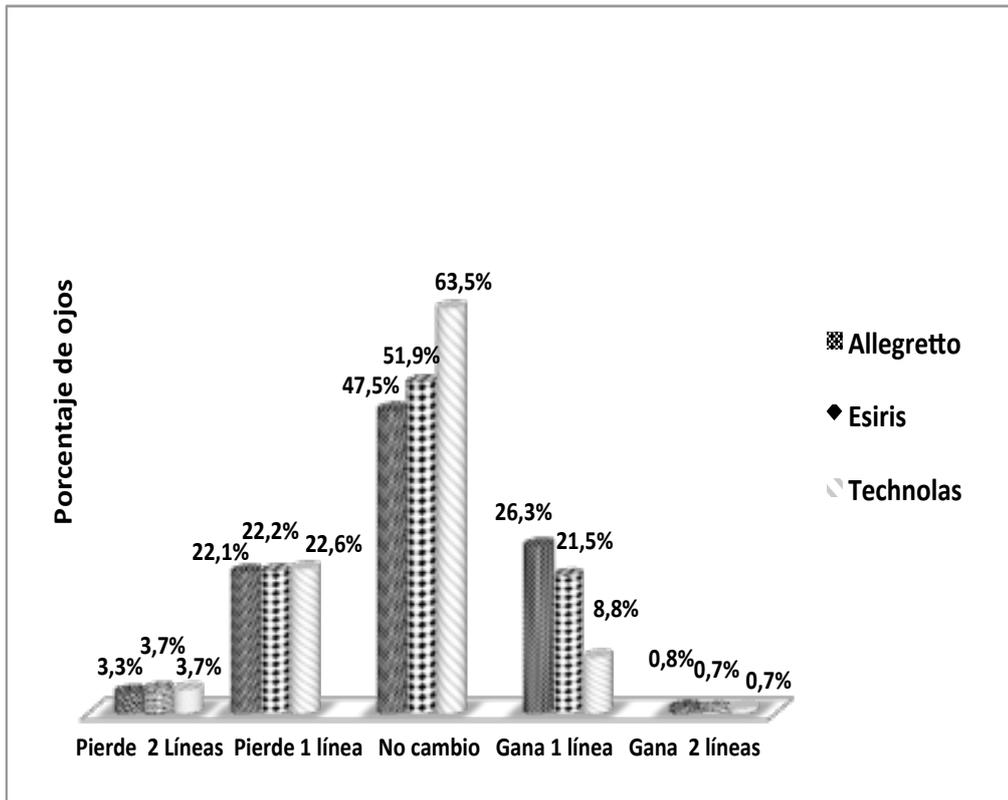


FIGURA 3. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección a los 3 meses tras LASEK empleando los láseres excimer Allegretto, Esiris y Technolas.

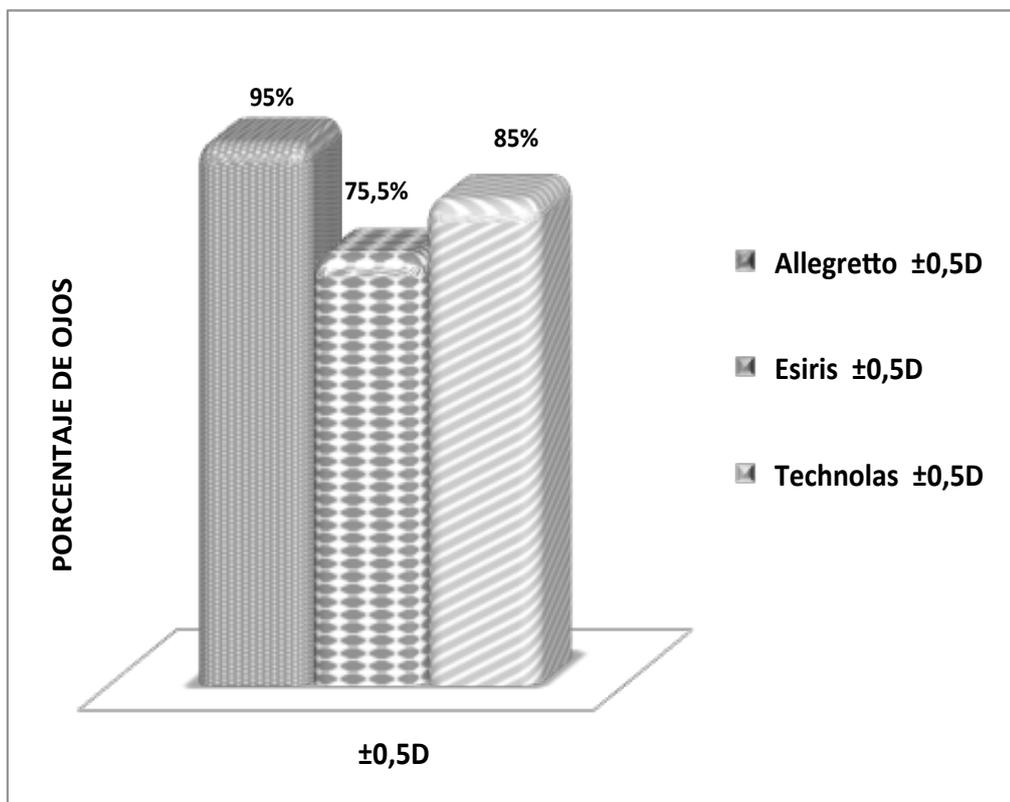


FIGURA 4. Predictibilidad ($EE \pm 0,5D$) de la cirugía refractiva LASEK en los 122 ojos tratados con Allegretto, 135 ojos tratados con Esiris y 137 ojos tratados con Technolas para la corrección de la miopía.

A los tres meses del postoperatorio, la predictibilidad, definida como el porcentaje de ojos que se encuentran entre $\pm 1D$ de EE residual con respecto a la emetropía, fue del 98% (120 ojos) en el grupo Allegretto, del 92.5% (125 ojos) en el grupo Esiris y del 93.5% (128 ojos) en el grupo Technolas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($P=0.08$). (FIGURA 5).

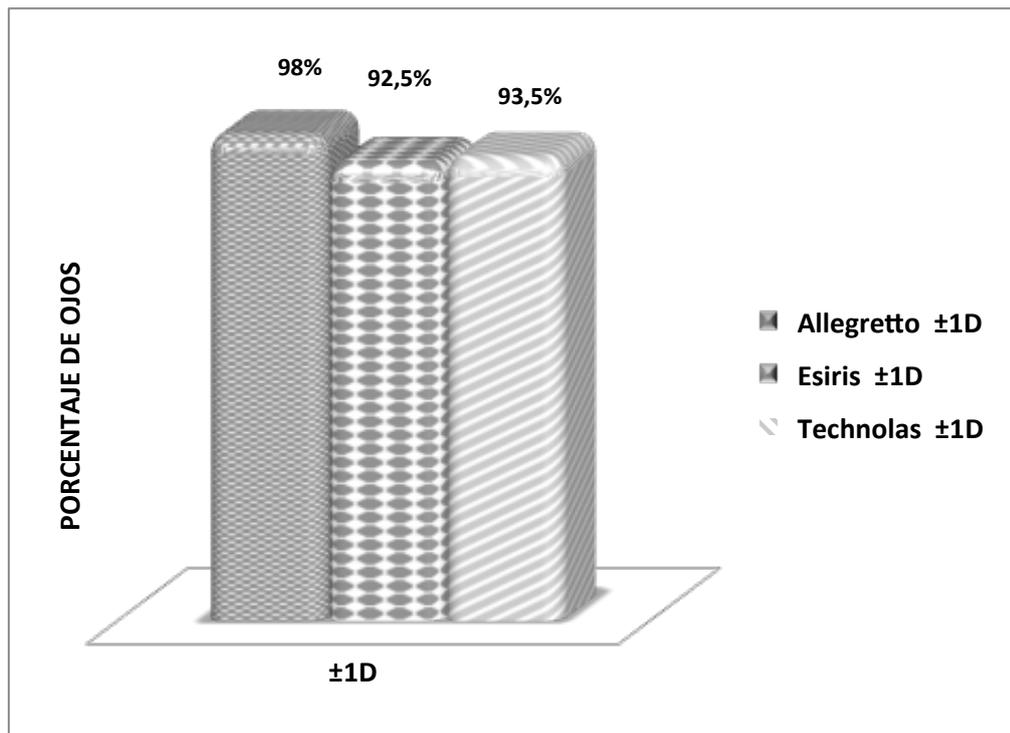


FIGURA 5. Predictibilidad ($EE \pm 1D$) de la cirugía refractiva LASEK en los 122 ojos tratados con Allegretto, 135 ojos tratados con Esiris y 137 ojos tratados con Technolas para la corrección de la miopía.

El análisis de regresión lineal mostró una fuerte correlación positiva y estadísticamente significativa entre el EE preoperatorio y la refracción efectivamente corregida en todos los grupos evaluados: Allegretto ($r^2=0.99$) ($P=0.0001$), Esiris ($r^2=0.93$) ($P=0.0001$) y Technolas ($r^2=0.95$) ($P=0.0001$). (FIGURA 6).

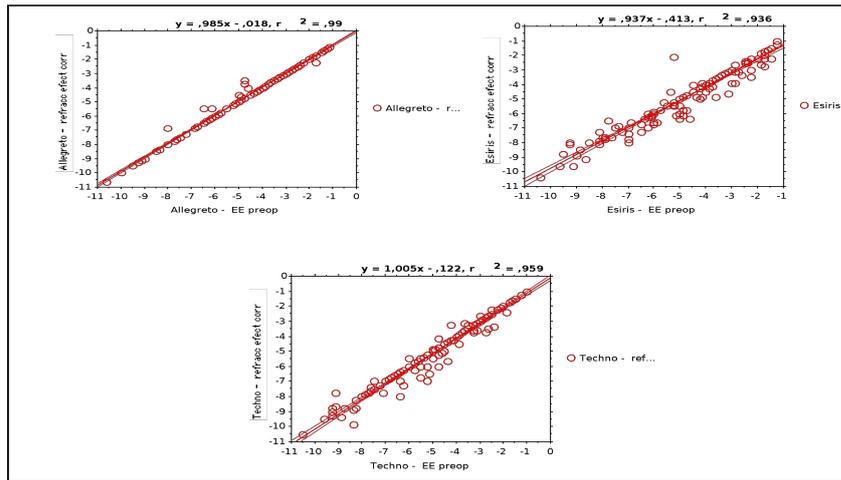


FIGURA 6. Correlación entre el EE preoperatorio y la refracción efectivamente corregida a los 3 meses postoperatorios tras LASEK empleando los láseres excimer Allegretto, Esiris y Technolas para la corrección de la miopía.

No hubo complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias relacionadas con la epitelización corneal. Tampoco se detectó haze mayor de grado 1 en ninguna de las visitas postoperatorias en ninguno de los ojos evaluados.

2. Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASIK para la corrección de la miopía con un único láser excimer, pero empleando tres láseres de femtosegundo diferentes y un microqueratomo mecánico para la obtención del flap corneal.

Se incluyeron 550 ojos consecutivos que habían sido sometidos a cirugía refractiva corneal tipo LASIK miópico, empleando tres láseres de femtosegundo y un microqueratomo mecánico para la obtención del flap corneal. Así, se compararon 134 ojos intervenidos con Intralase versus 112 ojos intervenidos con Femto LDV versus 206 ojos intervenidos con FS200 versus 98 ojos intervenidos con el microqueratomo Hansatome.

Los datos preoperatorios de los cuatro grupos evaluados se muestran en la **TABLA 7**.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la refracción preoperatoria a corregir ni en la paquimetría preoperatoria entre los cuatro grupos evaluados.

La AVcc preoperatoria, tanto en notación decimal, como en notación LogMAR mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Intralase, Femto LDV, FS200 y Hansatome, respectivamente, a favor de los grupos Intralase, Femto LDV y Hansatome respecto al grupo FS200: notación decimal (1.18 ± 0.0) (1.18 ± 0.1) (1.13 ± 0.1) (1.21 ± 0.1) ($P=0.001$); notación LogMAR (-0.07 ± 0.01) (-0.07 ± 0.02) (-0.05 ± 0.05) (-0.08 ± 0.03) ($P=0.0001$). Estas diferencias, aun siendo estadísticamente significativas, no eran clínicamente relevantes.

Con respecto a la edad de los pacientes, sólo se observó que los pacientes intervenidos con Femto LDV eran significativamente más jóvenes que los pacientes intervenidos con FS200 (29.59 ± 5.4 años versus 31.61 ± 6.1 años respectivamente) ($P=0.01$).

La queratometría preoperatoria en el eje más plano (K1) mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo FS200 (43.49 ± 1.3) y los grupos Intralase, Femto LDV y Hansatome, respectivamente (43.04 ± 1.5) (42.59 ± 1.4) (42.60 ± 1.3) ($P=0.0001$), y en el eje más curvo (K2) entre el grupo Intralase respecto a los otros tres grupos, entre el grupo Femto LDV y el grupo FS200 y entre el grupo FS200 y el grupo Hansatome: (43.88 ± 1.6) (43.33 ± 1.5) (44.47 ± 1.4) (42.23 ± 1.5) ($P=0.0001$). Estas diferencias, aun siendo estadísticamente significativas, no eran clínicamente relevantes.

Datos preoperatorios	INTRALASE	FEMTO LDV	FS200	HANSATOME	P
OJOS	134	112	206	98	
ESFERA	-3.91 ± 1.6	-3.93 ± 1.8	-3.96 ± 1.6	-3.51 ± 1.0	0.1
CILINDRO	-0.68 ± 0.67	-0.75 ± 0.78	-0.65 ± 0.64	-0.56 ± 0.55	0.2
AVcc (LogMAR)	-0.07 ± 0.01	-0.07 ± 0.02	-0.05 ± 0.05	-0.08 ± 0.03	0.0001
AVcc (Decimal)	1.18 ± 0.0	1.18 ± 0.1	1.13 ± 0.1	1.21 ± 0.1	0.001
PAQUIMETRIA	551.67 ± 28.3	557.16 ± 27.7	552.17 ± 26.7	557.67 ± 28.1	0.2
QUERATOMETRIA K1	43.04 ± 1.5	42.59 ± 1.4	43.49 ± 1.3	42.60 ± 1.3	0.0001
QUERATOMETRIA K2	43.88 ± 1.6	43.33 ± 1.5	44.47 ± 1.4	42.23 ± 1.5	0.0001
EDAD	31.03 ± 5.05	29.59 ± 5.4	31.61 ± 6.1	31.42 ± 5.0	0.01

TABLA 7. Datos preoperatorios de los 550 ojos tratados con LASIK divididos en cuatro grupos en base al modelo de láser de femtosegundo o microqueratomo mecánico empleado para la obtención del flap corneal. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

Tanto al día siguiente como a la semana de la cirugía, la AVsc tanto en notación decimal como en notación LogMAR fueron significativamente peores en el grupo FS200 que en los grupos Intralase, Femto LDV y Hansatome ($P=0.0001$). Sin embargo, tanto al mes como a los tres meses de la cirugía, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la AVsc (tanto en notación decimal como en notación LogMAR) entre los cuatro grupos evaluados.

La **FIGURA 7** muestra la evolución de la AVsc durante el seguimiento postoperatorio con los tres modelos de láser de femtosegundo y el microqueratomo mecánico evaluados.

Los resultados de la AVsc postoperatoria se muestran en la **TABLA 8** tanto en notación decimal, como LogMAR.

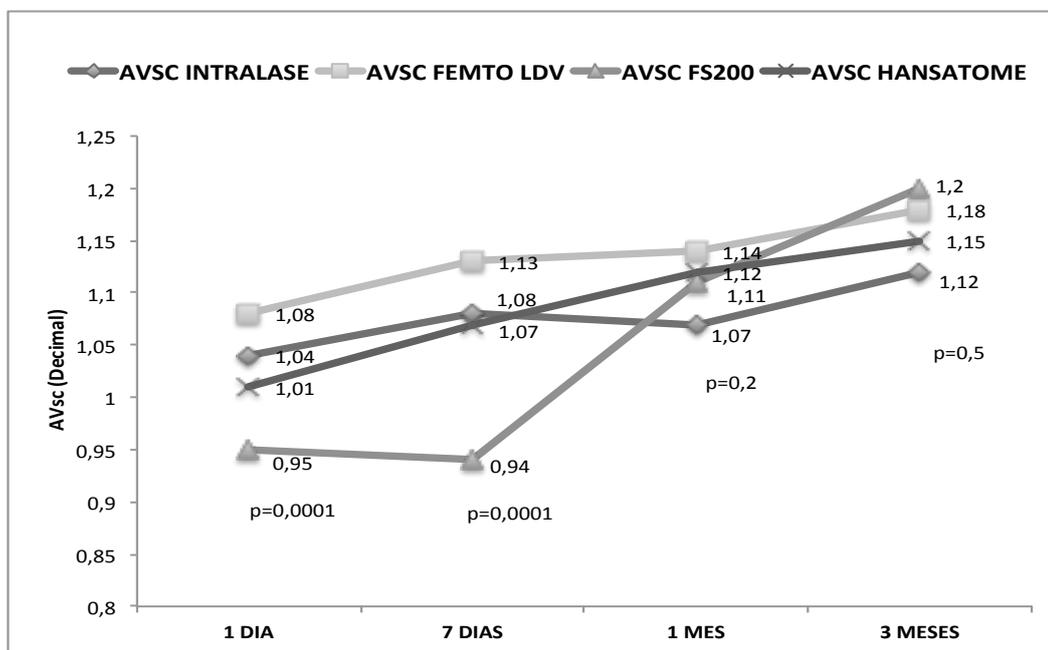


FIGURA 7. Evolución de la agudeza visual sin corrección postoperatoria tras LASIK. Comparación de los resultados obtenidos con Intralase, Femto LDV, FS200 y Hansatome. La agudeza visual se expresa en notación decimal.

Datos postoperatorios	INTRALASE	FEMTO LDV	FS200	HANSATOME	P
AVsc (Decimal)					
1 día	1.04±0.1	1.08±0.1	0.95±0.2	1.01±0.1	0.0001
1 semana	1.08±0.1	1.13±0.1	0.94±0.2	1.07±0.2	0.0001
1 mes	1.07±0.1	1.14±0.1	1.11±0.2	1.12±0.1	0.2
3 meses	1.12±0.1	1.18±0.1	1.2±0.8	1.15±0.1	0.5
AVsc (LogMar)					
1 día	-0.01±0.1	-0.02±0.1	0.03±0.1	-0.00±0.1	0.0001
1 semana	-0.03±0.05	-0.05±0.04	0.03±0.1	-0.02±0.1	0.0001
1 mes	-0.02±0.6	-0.05±0.03	-0.04±0.1	-0.05±0.05	0.2
3 meses	-0.05±0.05	-0.07±0.04	-0.05±0.1	-0.06±0.04	0.1

TABLA 8. Resultados de la agudeza visual sin corrección postoperatoria al día siguiente de la cirugía, a la semana, al mes y a los 3 meses tras LASIK, empleando los láseres de femtosegundo Intralase, Femto LDV y FS200 y el microqueratomo Hansatome para la obtención del flap corneal.

A los tres meses de la cirugía, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la AVcc (tanto en notación decimal como en notación LogMAR) entre los cuatro grupos evaluados.

Con respecto a la refracción esférica residual, el análisis estadístico mostró diferencias significativas entre el grupo FS200 ($-0.07 \pm 0.2D$) y los grupos Intralase ($-0.01 \pm 0.1D$), Femto LDV ($0.02 \pm 0.1D$) y Hansatome ($0.005 \pm 0.1D$) ($P=0.0001$). Sin embargo, con respecto al cilindro residual sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo FS200 ($0.00 \pm 0.0D$) y el grupo Intralase ($-0.03 \pm 0.2D$) ($P=0.02$), pero no frente a los grupos Femto LDV ($-0.02 \pm 0.1D$) y Hansatome ($-0.01 \pm 0.1D$). La **TABLA 9** muestra los datos postoperatorios y la comparación entre los diferentes parámetros entre los 4 grupos de LASIK evaluados.

PARAMETROS	INTRALASE	FEMTO LDV	FS200	HANSATOME	P
Esfera residual (D)	-0.01 ± 0.1	0.02 ± 0.1	-0.07 ± 0.2	0.005 ± 0.1	0.0001
Cilindro residual (D)	-0.03 ± 0.2	-0.02 ± 0.1	0.00 ± 0.00	-0.01 ± 0.1	0.02
AVCC (decimal)	1.14 ± 0.1	1.18 ± 0.1	1.16 ± 0.2	1.15 ± 0.1	0.1
AVCC (LogMar)	-0.05 ± 0.04	-0.07 ± 0.04	-0.06 ± 0.06	-0.06 ± 0.04	0.08
Índice de Eficacia	0.95 ± 0.1	1.00 ± 0.1	1.06 ± 0.7	0.95 ± 0.1	0.05
Índice de Seguridad	0.96 ± 0.1	1.00 ± 0.1	1.04 ± 0.2	0.95 ± 0.1	0.0001
Cambio en líneas AVcc	-0.02 ± 0.1	-0.001 ± 0.1	0.008 ± 0.1	-0.03 ± 0.1	0.0001

TABLA 9. Resultados visuales y refractivos a los 3 meses tras cirugía refractiva LASIK empleando los láseres de femtosegundo Intralase, Femto LDV, FS200 y el microqueratomo Hansatome para la obtención del flap corneal. Los datos se expresan como: media \pm desviación estándar.

El índice de eficacia (definido como el cociente AVsc postoperatoria / AVcc preoperatoria) fue significativamente mejor en el grupo FS200 (1.06 ± 0.7) respecto a Intralase (0.95 ± 0.1) y Hansatome (0.95 ± 0.1) ($P=0.05$) pero no frente al grupo Femto LDV (1.00 ± 0.1).

Así, a los tres meses del postoperatorio, en el grupo Intralase el 96.3% (129 ojos) alcanzó una AVsc ≥ 1.0 , frente al 99.1% (111 ojos) del grupo Femto LDV,

el 91.8% (189 ojos) del grupo FS200 y el 94.9% (93 ojos) del grupo Hansatome. El 98.5% (132 ojos) del grupo Intralase alcanzó una AVsc ≥ 0.8 , frente al 100% (112 ojos) del grupo Femto LDV, el 97.1% (200 ojos) del grupo FS200 y el 99.0% (97 ojos) del grupo Hansatome. El 100% (134 ojos) del grupo Intralase alcanzó una AVsc ≥ 0.5 , frente al 100% (112 ojos) del grupo Femto LDV, el 99.5% (205 ojos) del grupo FS200 y el 100% (98 ojos) del grupo Hansatome. En el grupo FS200 un 0.5% (1 ojo) alcanzó una AVsc < 0.5 . (FIGURA 8).

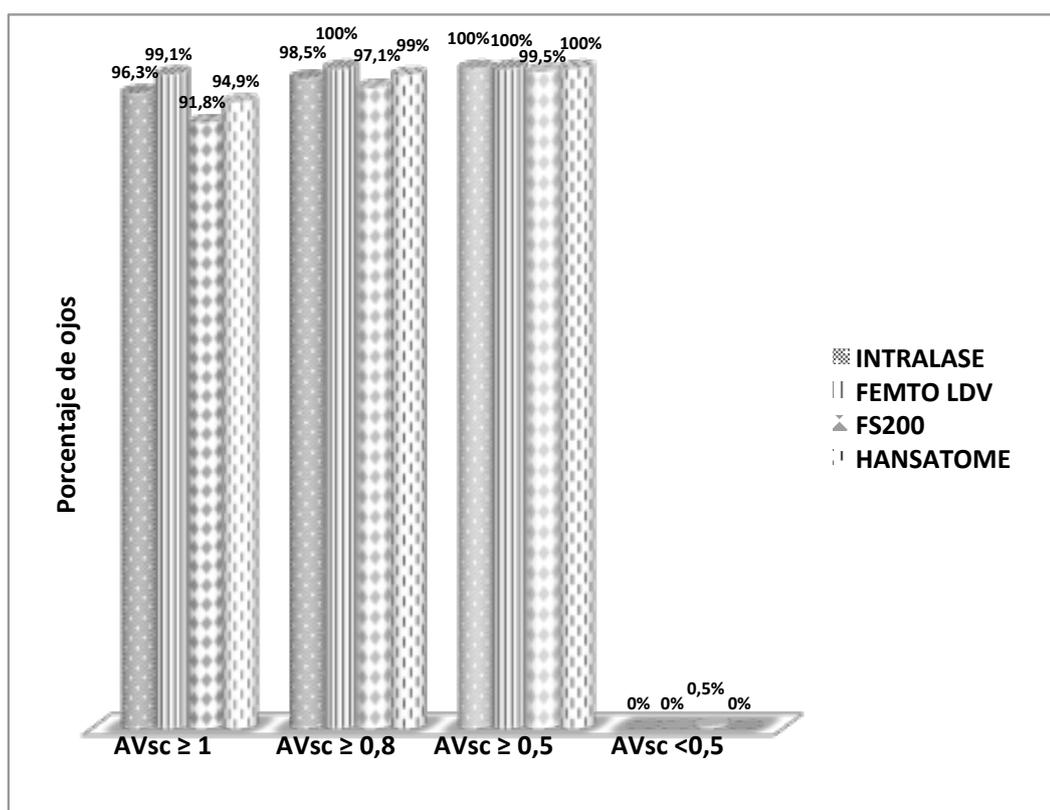


FIGURA 8. Resultados de la agudeza visual sin corrección a los 3 meses postoperatorios tras LASIK empleando tres láseres de femtosegundo y un microqueratomo mecánico para la obtención del flap corneal.

El índice de Seguridad (definido como el cociente AVcc postoperatoria / AVcc preoperatoria), a los tres meses, mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo FS200 (1.04 ± 0.2) frente a los grupos Intralase (0.96 ± 0.1) y Hansatome (0.95 ± 0.1) ($P=0.0001$), pero no frente al Femto LDV (1.00 ± 0.1).

Los cambios en líneas de AVcc a los 3 meses del postoperatorio se muestran en la **FIGURA 9**. A los 3 meses de la cirugía, el 70.2% (94 ojos) del grupo Intralase, frente al 79.5% (89 ojos) del grupo Femto LDV, el 47.3% (97 ojos) del grupo FS200 y el 77.5% (76 ojos) del grupo Hansatome no ganaron ni perdieron líneas de AVcc. El 3.7% (5 ojos) del grupo Intralase, frente al 10.7% (12 ojos) del grupo Femto LDV, el 20.5% (42 ojos) del grupo FS200 y el 1.0% (1 ojo) del grupo Hansatome ganaron 1 línea de AVcc. Ningún ojo de los grupo Intralase, Femto LDV y Hansatome frente al 7.3% (15 ojos) del grupo FS200 ganaron 2 líneas de AVcc. El 25.4% (34 ojos) del grupo Intralase frente al 8.9% (10 ojos) del grupo Femto LDV, el 22.4% (46 ojos) del grupo FS200 y el 17.3% (17 ojos) del grupo Hansatome perdieron 1 línea de AVcc. El 0.8% (1 ojo) del grupo Intralase, frente al 0.9% (1 ojo) del grupo Femto LDV, el 2.4% (5 ojos) del grupo FS200 y el 4.1% (4 ojos) del grupo Hansatome perdieron 2 líneas de AVcc. Ningún ojo perdió más de 2 líneas de AVcc en ninguno de los grupos.

Los cambios entre líneas de visión preoperatoria y postoperatoria a los tres meses, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Intralase y FS200 ($P=0.0001$), y en el grupo Femto LDV frente a FS200 y Hansatome ($P=0.0001$) (**TABLA 9**).

A los tres meses de la cirugía la predictibilidad, definida como el porcentaje de ojos que se encuentran entre $\pm 0.5D$ de EE residual con respecto a la emetropía, era del 96.3% (129 ojos) en el grupo Intralase, del 98.2% (109 ojos) del grupo Femto LDV, del 98.5% (203 ojos) en el grupo FS200 y del 98,0% (96 ojos) en el grupo Hansatome. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos ($p=0.5$) (**FIGURA 10**).

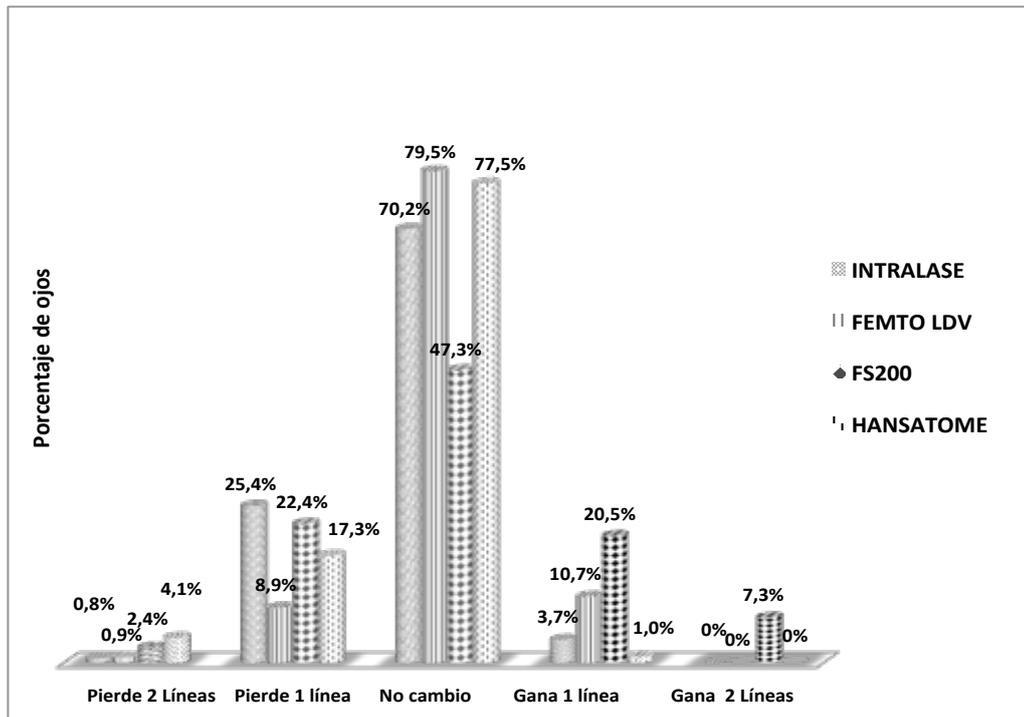


FIGURA 9. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección a los 3 meses tras LASIK empleando los láseres de femtosegundo Intralase, Femto LDV, FS200 y el microqueratomo Hansatome para la obtención del flap corneal.

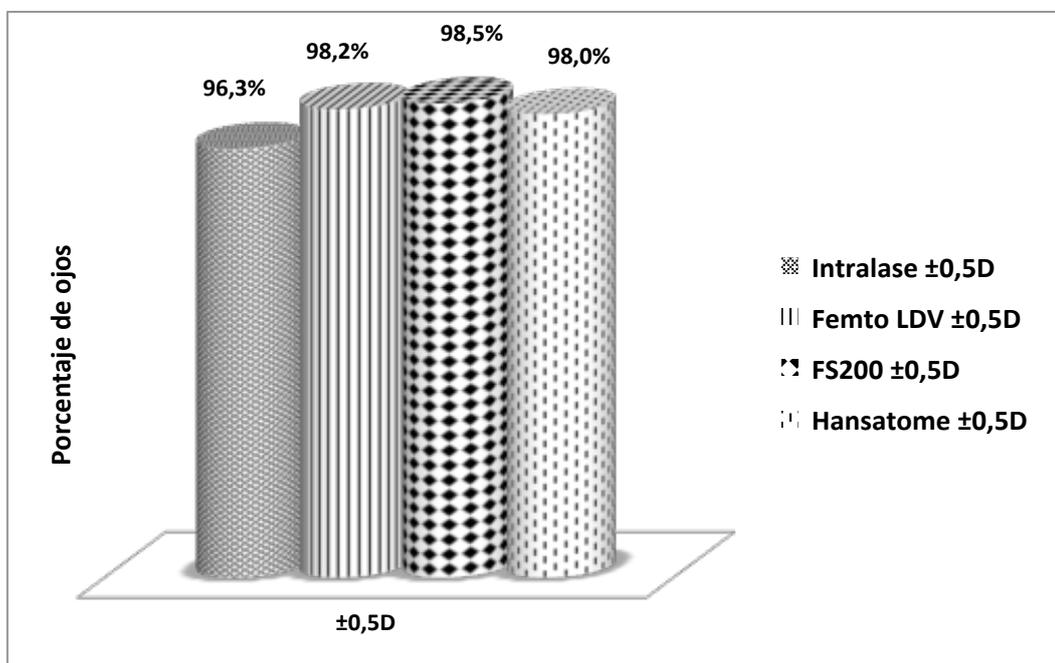


FIGURA 10. Predictibilidad ($EE \pm 0,5D$) de la cirugía refractiva LASIK en los 134 ojos tratados con Intralase, 112 ojos tratados con Femto LDV, 206 ojos tratados con FS200 y 98 ojos tratados con Hansatome para la corrección de la miopía.

A los tres meses del postoperatorio la predictibilidad, definida como el porcentaje de ojos que se encuentran entre $\pm 1D$ de EE residual con respecto a la emetropía, era del 99.3% (133 ojos) en el grupo Intralase, del 100% (112 ojos) del grupo Femto LDV, del 100% (206 ojos) en el grupo FS200 y del 99.0% (97 ojos) en el grupo Hansatome. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($P=0,4$). (FIGURA 11).

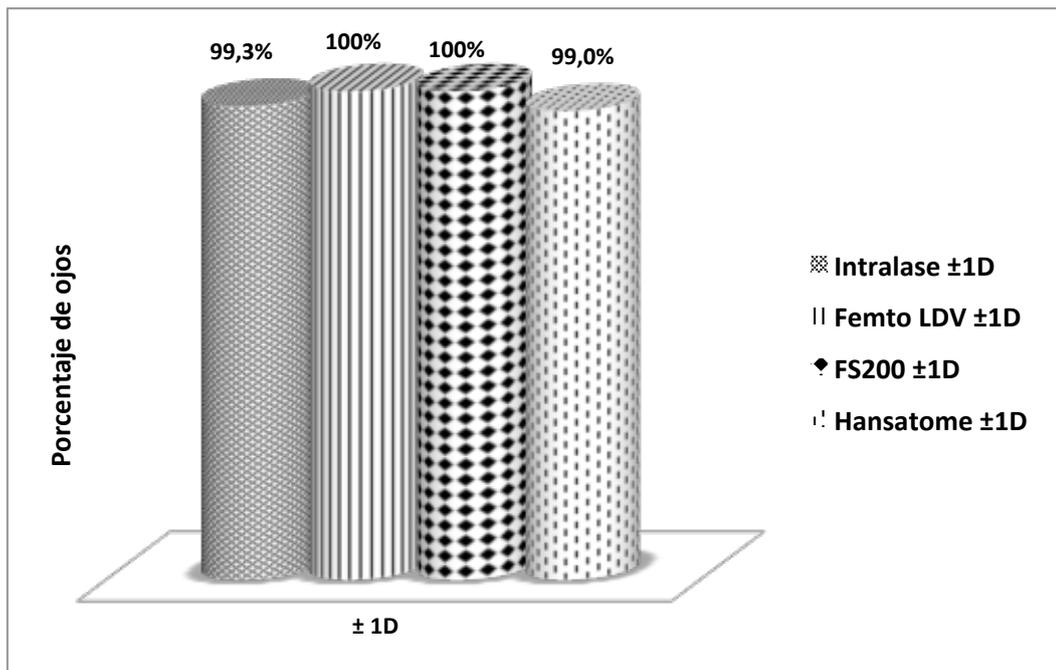


FIGURA 11. Predictibilidad ($EE \pm 1D$) de la cirugía refractiva LASEK en los 134 ojos tratados con Intralase, 112 ojos tratados con Femto LDV, 206 ojos tratados con FS200 y 98 ojos tratados con Hansatome para la corrección de la miopía.

El análisis de regresión lineal mostró una fuerte correlación positiva y estadísticamente significativa entre el EE preoperatorio y la refracción efectivamente corregida en todos los grupos evaluados: Intralase ($r^2=0.99$) ($P=0,0001$), Femto LDV ($r^2=0.99$) ($P=0.0001$), FS200 ($r^2=0.98$) ($P=0.0001$) y Hansatome ($r^2=0.97$) ($P=0.0001$). (FIGURAS 12 Y 13).

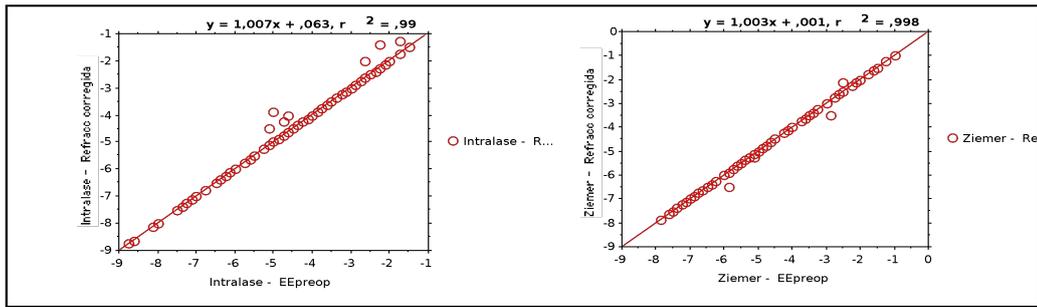


FIGURA 12. Correlación entre el EE preoperatorio y la refracción efectivamente corregida a los 3 meses postoperatorios tras LASIK empleando los láseres de femtosegundo Intralase y Femto LDV para la obtención del flap corneal.

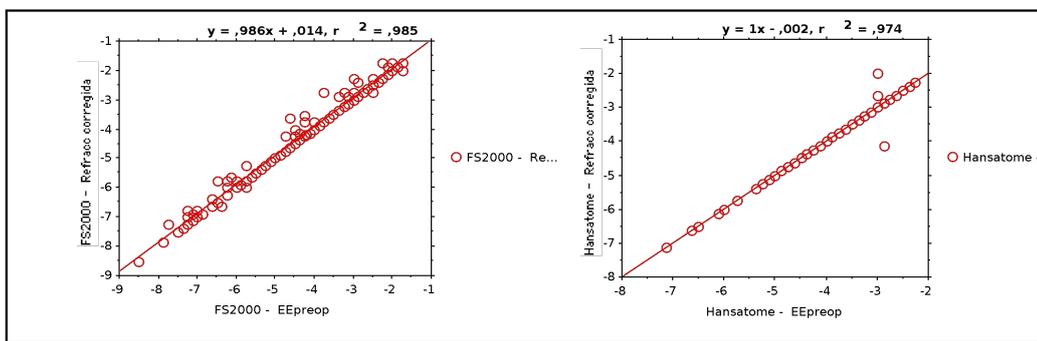


FIGURA 13. Correlación entre el EE preoperatorio y la refracción efectivamente corregida a los 3 meses postoperatorios tras LASIK empleando el láser de femtosegundo FS2000 y el microqueratomo Hansatome para la obtención del flap corneal.

No hubo complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias en ninguno de los ojos evaluados.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASEK empleando tres plataformas láser excimer diferentes para la corrección de la miopía.

Los resultados de este estudio muestran que el LASEK es una técnica segura, eficaz y predecible para el tratamiento de la miopía con las tres plataformas de láser excimer incluidas en la comparación. No obstante, encontramos unos mejores resultados en cuanto a eficacia y predictibilidad con el láser Allegretto respecto al Esiris y Technolas al final del seguimiento.

La población muestral fue acotada en edad para evitar otros factores que pudieran influir sobre los resultados, como pudiera suceder en la población presbita, por lo que, aunque hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, todos tenían el mismo rango de edad, que era inferior a 40 años. Además, los pacientes seleccionados presentaban AVcc por encima de la unidad antes de ser intervenidos y la refracción tanto esférica como cilíndrica fue empatada entre $\pm 0.5D$, por consiguiente, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en estos tres parámetros. Las medias de paquimetría y queratometría preoperatorias mostraron diferencias estadísticamente significativas, aunque sin relevancia clínica. Todos los pacientes fueron intervenidos por dos cirujanos experimentados en dos centros diferentes, que cumplieron los mismos protocolos quirúrgicos, así como también se cumplieron los protocolos de mantenimiento técnico de los láseres y de humedad y temperatura de las salas, para evitar su posible influencia sobre los resultados^{537,634}.

Los tres grupos mostraron un retardo inicial de la recuperación de la AVsc, propia de los tratamientos de superficie⁶³⁵, que mejoró a lo largo de las visitas postoperatorias de forma progresiva y sin diferencias significativas entre grupos hasta el primer mes. Sin embargo, en la visita del tercer mes, el grupo Allegretto mostró unos resultados significativamente mejores con respecto a los grupos Technolas y Esiris, datos que concuerdan con los resultados del índice de eficacia,

que también mostró las mismas diferencias a favor del grupo Allegretto con respecto a Esiris y Technolas. Así, los tres grupos alcanzaron $AVsc \geq 0.5$ (decimal) por encima del 96%, aunque para $AVsc \geq 0.8$ y $AVsc \geq 1$, el grupo Allegretto alcanzó mejores resultados, con un 93.4% y 86.9%, respectivamente, frente al 87% y 64% del grupo Esiris y el 84% y 68% del grupo Technolas.

Existen numerosas series individuales sobre tratamientos de superficie que arrojan resultados satisfactorios con las diferentes plataformas láser excimer^{588,636-638} que son comparables a nuestros resultados.

Gambato y colaboradores⁶³⁶ en un estudio sobre resultados de PRK para el tratamiento de baja, moderada y alta miopía a 12 meses, con Allegretto 400Hz (tratamiento de frente de ondas optimizado) en 303 ojos, publicaron resultados de eficacia, seguridad y predictibilidad comparables a los nuestros. A los 12 meses la AVsc fue de 0.01 ± 0.05 (LogMAR) -algo inferior a nuestros resultados a 3 meses (-0.03 ± 0.1)-, el 94.7% alcanzó un AVsc postoperatoria significativamente mejor que la AVcc preoperatoria ($P=0.001$) y el índice de eficacia fue de 1.05 -ligeramente superior a nuestra serie (0.99 ± 0.16)-. Hay que destacar que esta serie tenía un rango mayor de edad que incluía pacientes en edad presbíta, lo que pudiera justificar estas diferencias en cuanto a resultados visuales.

Otros estudios^{534, 639,640} en tratamientos de superficie con el Allegretto 200 Hz para la miopía, también han mostrado excelentes resultados, con AVsc 20/20 entre 80-100% de los ojos, comparables a los resultados del LASIK^{304, 611,279} y con resultados de eficacia similares al Allegretto 400 Hz en PRK⁶³⁹.

O'Brart y colaboradores⁵⁸⁸ en una serie de 76 ojos de pacientes sometidos a LASEK para el tratamiento de moderada y alta miopía con el láser Esiris a 6 meses de seguimiento, publicaron una AVsc de 20/20 (Snellen) en el 62% de los ojos y de 20/40 en el 99%, frente al 86.9% y 98.4% de nuestra serie, respectivamente. Al igual que el estudio de Gambato, éste también contó con un rango de edad superior a nuestra serie, incluyendo pacientes presbítas, y no incluyeron pacientes con baja miopía, lo que podrían justificar estas diferencias.

Arbelaez y colaboradores⁶³⁷ en un estudio retrospectivo, compararon los resultados para baja y moderada miopía del LASEK frente al LASIK y SBK-LASIK en un grupo de 97 ojos de pacientes tratados con el patrón esférico del láser Esiris, con seguimiento a 6 meses. Todos los grupos mantuvieron AVsc similares a los seis meses y el índice de eficacia no mostró diferencias significativas entre grupos. Sus resultados, ligeramente mejores que los de nuestra serie, podrían justificarse por el menor rango de ametropía tratada. Además, observaron que, aunque el patrón esférico consiguió prevenir cambios significativos pre y postoperatorios de las HOAs en todos los grupos, la aberración esférica sufrió cambios significativos directamente proporcionales al grado de miopía tratada, independientemente del grupo de tratamiento. Los autores no publicaron el rango de edad de los grupos tratados.

Partal y colaboradores⁶³⁸ publicaron un estudio retrospectivo a 12 meses de seguimiento, sobre los resultados del LASEK para la miopía en 102 ojos tratados con Technolas 217, donde el 83% alcanzó una AVsc final de 20/20 (Snellen) y el 100% de 20/40. Sus resultados son comparables a los nuestros, aunque ligeramente superiores, a pesar de que no se utilizó MMC en ningún caso. Los autores no especificaron con qué modelo Technolas se realizaron los tratamientos, ni el rango de edad del grupo.

En la revisión bibliográfica hemos encontrado publicadas cinco series diseñadas para comparar los resultados visuales y refractivos de dos plataformas láser en cirugía de superficie^{603-606,641} en las que se comparan el láser Allegretto con los láseres Technolas o VISX Star S4; sin embargo, no hay publicados, hasta el momento, estudios diseñados para comparar los resultados visuales y refractivos de las plataformas Esiris frente a Technolas, ni Allegretto frente a Esiris y frente a Technolas, y la única serie comparativa entre Esiris y Allegretto está diseñada sobre resultados en cirugía LASIK⁵⁹⁹. Con respecto a las plataformas Allegretto y Technolas, hay publicados dos estudios en cirugía PRK^{604,605}.

Nassiri y colaboradores⁶⁰⁴ compararon resultados tras PRK para baja y moderada miopía, entre Allegretto 400 Hz (guiado por frente de ondas optimizado) y Technolas 217z (convencional –PlanoScan-) en un estudio prospectivo de 131 ojos, con una edad ≤ 40 años y con resultados a 3 meses. La AVsc no mostró diferencias estadísticamente significativa entre grupos, no obstante, los resultados en el grupo Allegretto fueron superiores a los del grupo Technolas. Estos resultados concuerdan con nuestros hallazgos; aunque ellos no encontraron diferencias estadísticamente significativas en resultados visuales y refractivos, sí existía una tendencia a unos mejores resultados en el grupo Allegretto; es de reseñar que utilizaron un láser Technolas de una generación posterior al de nuestra serie y que el rango de ametropía a tratar fue inferior al nuestro, lo que podría haber influido en las diferencias existentes entre ambos estudios.

Los mismos autores⁶⁰⁵, publicaron otra serie prospectiva comparativa tras PRK en miopía moderada (entre -3 y -6D) en un grupo de 152 ojos entre 18-45 años, que fueron tratados aleatorizadamente con el láser Allegretto 400 Hz (frente de ondas optimizado) o Technolas 217z (tissue-saving), con resultados visuales y refractivos, HOAs, sensibilidad al contraste y satisfacción del paciente a 3 meses. Aunque los autores no publicaron los resultados visuales de forma detallada, destacaron un mayor porcentaje de ojos con AVsc $< 20/20$ (Snellen) en el grupo Technolas (35%) frente a Allegretto (17%), aunque no se alcanzó significación estadística ($p=0.1$). Hay que señalar un mayor rango de tratamiento del cilindro preoperatorio en el grupo Allegretto (-1.25 a +1.25D) frente a Technolas (0 a -1.25D). Aunque los resultados visuales son equiparables a los de nuestra serie, a diferencia de la nuestra, sólo se utilizó MMC en ablaciones por encima de 70 micras entre 10-25 segundos, el rango de ametropía fue menor y la plataforma Technolas fue de una generación posterior a la nuestra.

En cuanto a series comparativas entre el láser Allegretto y otros dispositivos, Moshifar y colaboradores⁶⁰⁶ publicaron un estudio prospectivo contralateral con resultados a 3 meses en 23 pacientes (46 ojos) sometidos a PRK para la miopía (EE entre -1 y -8D) con las plataformas VISX Star S4 (guiado por frente de ondas) en un ojo y Allegretto 400 Hz (guiado por frente de ondas

optimizado) en el contralateral y tratando el lecho estromal con MMC 0.02%. Los resultados de eficacia, predictibilidad y seguridad fueron similares en ambos grupos, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos; no obstante los resultados en cuanto a AVsc siempre se mostraron mejores en el grupos VISX. Aunque, preoperatoriamente los dos grupos estaban empatados en refracción esférica, hemos observado que el rango de astigmatismo en el grupo Allegretto era de 1.5D mayor, lo que pudiera haber influido en estos resultados. Una diferencia con respecto a nuestra serie se debe al distinto uso de MMC, ya que el tiempo máximo que los autores aplicaron fue de 20 segundos para ablaciones de más de 65 micras, mientras nosotros aplicamos un rango de tiempo de hasta 60 segundos cuando fue preciso. Por último, a diferencia de nuestra serie, la muestra contó con un número considerablemente menor de sujetos, por lo que su potencia estadística es menor.

He y Manche⁶⁴¹ publicaron un estudio prospectivo contralateral a 12 meses en 71 pacientes (142 ojos) sometidos a PRK -sin MMC-, para el tratamiento de la miopía, con las plataformas VISX Star S4 (guiado por frente de ondas) en un ojo y Allegretto 400 Hz (guiado por frente de ondas optimizado) en el contrario, y observaron similares resultados en calidad visual percibida (halos, claridad nocturna, diurna, diplopía, etc.), independientemente del tratamiento recibido, aunque los autores no publicaron resultados visuales ni refractivos. Los mismos autores⁶⁰³ publicaron un año después los resultados visuales, refractivos y HOAs de esa misma serie, que tenía una media de edad superior a la nuestra (23-61 años) y con hasta -12D de esfera preoperatoria, que era mayor en el grupo VISX que en Allegretto (P=0.04), así como también en cuanto al cilindro preoperatorio (p=0.01), aunque no en cuanto a EE preoperatorio. En la visita del primer mes observaron que la AVsc fue significativamente mejor en el grupo Allegretto (p=0.04) igualándose a partir del tercer mes de seguimiento, aunque fue superior el porcentaje de ojo que alcanzó AVsc 20/20 y AVsc 20/16 (Snellen) en el grupo Allegretto (94.5% y 28.2%) frente a VISX (93% y 26.8%). Los resultados de eficacia a tres meses en esta serie fueron ligeramente superiores a los que nosotros hemos encontrado con el láser Allegretto (86.9% para AVsc \geq 1.0), a pesar del mayor rango de edad y ametropía.

En nuestra serie la AVcc preoperatoria se mostró por encima de la unidad en los tres grupos, aunque observamos diferencias con tendencia a la significación estadística entre los grupos Allegretto y Technolas, pero únicamente cuando se comparó en notación decimal, que pasó a ser estadísticamente significativa a los tres meses a favor del grupo Allegretto, de nuevo en notación decimal, aunque no en LogMAR. Además, los resultados del grupo Technolas también fueron significativamente inferiores a los del grupo Esiris a los tres meses. Estos datos concuerdan, por un lado, con los resultados del índice de seguridad, observando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en contra del grupo Technolas respecto a los otros dos grupos, y por otro lado, con los cambios en líneas de AVcc; aunque los tres grupos arrojaron resultados muy similares en cuanto a pérdidas de líneas de AVcc y ningún ojo perdió más de dos líneas de visión en ninguno de los grupos, no obstante, el grupo Technolas es el que mostró mayor porcentaje de ojos que perdieron líneas de visión (26.3%), frente a Esiris (25.9%) y Allegretto (25.4%) y el que menor ganancia de líneas mostró, con un 9.5%, frente al 27.1% del grupo Allegretto y el 22.2% del grupo Esiris. Sin embargo, es el grupo que arrojó mayor porcentaje de ojos que mantuvieron las mismas líneas de AVcc (64%) frente a Allegretto (48%) y Esiris (52%), lo que podría justificar que la media en cambio entre líneas de AVcc pre y postoperatoria fuera similar en los tres grupos, no mostrando significación estadística ($p=0.06$).

En cuanto a las series no comparativas revisadas, Gambato y colaboradores⁶³⁶ publicaron resultados de índice de Seguridad de 1.05 y ningún ojo perdió más de 2 líneas de AVcc con el láser Allegretto, resultados comparables a los que hemos observado en nuestra serie. En la serie de O'Brart y colaboradores⁵⁸⁸ ningún ojo perdió más de 1 línea de AVcc y el 74% mantuvo la misma AVcc con el láser Esiris, resultados comparables a los nuestros, que arrojaron un 74% de ojos con igual o mejor AVcc y únicamente el 3.7% perdió más de 1 línea. Arbelaez y colaboradores⁶³⁷ con este mismo láser, publicaron que todos los grupos (LASEK, LASIK y SBK-LASIK) alcanzaron AVcc similares a los seis meses y ningún grupo perdió líneas de AVcc, mientras que en el grupo LASEK 4 ojos ganaron una línea AVcc, a diferencia de nuestra serie, en la que 30 paciente ganaron 1 o más líneas a pesar de que nuestro rango de ametropía tratada fue superior. Por último, en la serie de Partal y colaboradores⁶³⁸ un 95% mantuvo

las mismas líneas o ganó 1 o más líneas de AVcc y ningún ojo perdió más de 2 líneas con el láser Technolas, frente a nuestra serie, en la que un 73% se mantuvo o ganó líneas de AVcc y solo un 3.7% perdió 2 o más líneas, lo que refuerza los buenos resultados de seguridad de este dispositivo.

En cuanto a las series comparativas entre Allegretto y Technolas, Nassiri y colaboradores⁶⁰⁴ publicaron que la AVcc no mostró diferencias significativas entre Allegretto y Technolas, aunque el primero obtuvo mejores resultados. En nuestra serie, los resultados sí mostraron diferencias significativas a favor del grupo Allegretto, aunque sin repercusión a nivel clínico, ya que ambos grupos alcanzaron una AVcc > 1.0.

En cuanto a las series comparativas entre Allegretto y VISX, Moshifar y colaboradores⁶⁰⁶ cuando compararon ambas plataformas, encontraron resultados superiores en AVcc en el grupo VISX, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. He y Manche⁶⁰³ observaron que el primer mes la AVcc fue significativamente superior en el grupo Allegretto (p=0.02) igualándose entre ambos grupos a partir del tercer mes de seguimiento. En cuanto a seguridad, en ambos grupos un 9.9% de ojos perdieron 1 línea de AVcc y en el grupo VISX un mayor porcentaje de ojos ganó 1 o más líneas de visión (56.3 % vs 43.7%). Comparada con nuestra serie (22.1%), aunque el porcentaje de pérdida de líneas AVcc fue menor, sin embargo, observamos un porcentaje en ganancia de líneas superior en la nuestra (75%), posiblemente debido a que no incluimos pacientes presbítas y al menor rango de ametropía tratada.

En cuanto a refracción residual, también observamos diferencias entre los tres grupos a los tres meses; tanto la esfera, como el cilindro residual mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y a favor del láser Allegretto frente a Esiris y Technolas, aunque no observamos estas diferencias entre estos dos últimos grupos. Así, los resultados de la media fueron ligeramente miópicos en el primer grupo, mientras que en los otros dos grupos, fueron ligeramente hipermetrópicos. Estos datos concuerdan con el análisis de regresión, donde observamos que, si bien el grupo Allegretto tendía a una leve

hipocorrección en moderada y alta miopía, pero con escasa dispersión de datos, los grupos Esiris y Technolas tendían a una leve hipercorrección, con una mayor dispersión de los mismos; así el Esiris se mostró similar tanto en baja, moderada como alta miopía, y el Technolas en moderada y alta miopía. Sin embargo, estas diferencias estadísticas no fueron clínicamente relevantes, debido a que la edad de la serie se encontraba por debajo de los 40 años, lo que favorece la acomodación y una óptima AVsc, a pesar de la hipercorrección.

Respecto a las series individuales publicadas, Gambato y colaboradores⁶³⁶ encontraron una mínima dispersión de datos en análisis de regresión ($R^2=0.99$) y el EE residual fue de -0.03 ± 0.15 D con el láser Allegretto, como nuestros hallazgos. O'Brart y colaboradores⁵⁸⁸ obtuvieron un EE residual tendente a la hipercorrección ($+0.08\pm 0.53$ D), con una mayor dispersión de datos en el análisis de regresión ($R^2=0.84$) con el láser Esiris. Como nuestros resultados, los datos publicados en esta serie son comparables en predictibilidad y eficacia, con una tendencia a la hipercorrección e, igualmente, mayor dispersión de datos en cuanto a la refracción residual. Arbelaez y colaboradores⁶³⁷ encontraron diferencias significativas en el EE residual del Esiris a favor del grupo SBK-LASIK frente a LASEK y LASIK. Partal y colaboradores⁶³⁸ en la serie con Technolas, a los 12 meses encontraron resultados de esfera residual más miópica (-0.28 ± 0.46) y cilindro residual más hipermetrópico (0.32 ± 0.31) que nuestros resultados (0.27 ± 0.58 y -0.26 ± 0.53 , respectivamente), a pesar de que no se utilizó MMC en ningún caso y los autores no especificaron con qué modelo Technolas se realizaron los tratamientos, ni el rango de edad del grupo.

Respecto a las series comparativas, Nassiri y colaboradores⁶⁰⁴ observaron que el grupo Allegretto mostró mejor EE residual que el tratamiento convencional del grupo Technolas, pero sólo con tendencia a la significación estadística, mientras que el cilindro residual no mostró diferencias significativas. No obstante, sus resultados fueron superiores a los del grupo Technolas, resultados que concuerdan con los observados en nuestra serie, a pesar de que el rango de ametropía a tratar era inferior. La serie posterior de los mismos autores, Nassiri y colaboradores⁶⁰⁵ no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos en relación a la refracción residual. Como hemos comentado, su serie tenía

un mayor rango de tratamiento del cilindro en el grupo Allegretto (-1.25 a +1.25D) frente a Technolas (0 a -1.25D), y a diferencia de la nuestra, sólo se utilizó MMC en ablaciones por encima de 70 micras entre 10-25 segundos, el rango de ametropía fue menor. He y Manche⁶⁰³ observaron al tercer mes que el grupo Allegretto mostraba un EE residual menor en el grupo Allegretto frente a VISX (-0.04 vs -0.14), que se igualó a las 12 meses entre ambos grupos (-0.20 vs -0.21), respectivamente. Moshifar y colaboradores⁶⁰⁶ no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Allegretto y VISX en esfera, cilindro ni EE residual a tres meses, con resultados comparables a los de nuestra serie en lo que respecta a Allegretto (esfera de 0.00 ± 0.31 y cilindro de 0.33 ± 0.27).

En cuanto a resultados de predictibilidad, observamos óptimos resultados en los tres grupos. No encontramos EE residual entre $\pm 1D$ por debajo del 92.5 % de los ojos, ni entre $\pm 0.5D$ por debajo del 75.5% en ninguno de los grupos. No obstante, observamos diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo Allegretto frente a Esiris y Technolas para $\pm 0.5D$, pero no para $\pm 1D$.

En las series individuales revisadas, se observa una alta predictibilidad para las tres plataformas, como la de Gambato y colaboradores⁶³⁶, con una predictibilidad para $\pm 0.5D$ del 99% de los ojos con Allegretto; O'Brart y colaboradores⁵⁸⁸ obtuvieron un 96% de los ojos entre $\pm 1D$ y un 79% entre $\pm 0.5D$ con el láser Esiris; Arbelaez y colaboradores⁶³⁷ obtuvieron una refracción residual entre $\pm 1D$ en el 100% y entre $\pm 0.5D$ en el 80-89% de los ojos también con Esiris, y Partal y colaboradores⁶³⁸ publicaron que un 97% de ojos estaba entre $\pm 1D$ y un 83% entre $\pm 0.5D$, resultados ligeramente superiores, incluso, a los que nosotros hemos encontrado con el Technolas.

De las series comparativas revisadas, solo una publicó datos de predictibilidad. Moshifar y colaboradores⁶⁰⁶, cuando compararon Allegretto y VISX encontraron resultados superiores en VISX en cuanto a EE residual entre $\pm 0.5D$ (87% vs 96%) pero sin diferencias significativas entre ambos grupos, y entre $\pm 1D$ ambos alcanzaron el 100% de los ojos tratados. He y colaboradores⁶⁰³ no publicaron datos porcentuales de predictibilidad para $\pm 0.5D$ y $\pm 1D$, excepto en

figuras, pero sin datos numéricos, que se mantuvieron en el rango de las otras series comentadas.

Partiendo de una muestra que en nuestra serie mantenía AVcc preoperatoria por encima de la unidad, con unos resultados óptimos de predictibilidad, que se ven reforzados por las otras series revisadas, y dada la seguridad y la alta predictibilidad que alcanzan las plataformas láser de las últimas generaciones¹⁸¹ con respecto a los primeros dispositivos láser^{183,188}, nos planteamos si el análisis de la predictibilidad para EE entre $\pm 1D$ aporta información relevante en este tipo de estudios, ya que son los resultados para EE entre $\pm 0.5D$ los que determinan el número de tratamientos que no precisarían reintervención y, por lo tanto, la mayor o menor precisión de cada plataforma.

No observamos casos de complicaciones intra ni postoperatorias en ninguno de los grupos de nuestra serie. La más frecuente en cirugía de superficie, el haze corneal, no se detectó en ningún caso en grado mayor de estadio 1. En todos los casos se aplicó MMC al 0.02%, según nuestro protocolo: para ablaciones ≤ 50 micras de profundidad sólo se administró un toque de 15 segundos de MMC y para ≥ 50 micras, entre 30 y 60 segundos, aplicando 15 segundos por cada 50 micras de ablación. La eficacia de este fármaco en la prevención del haze ha sido demostrada en numerosas publicaciones^{307,359}, reduciendo su incidencia a grados mínimos que no comprometen los resultados visuales a medio-largo plazo^{309,642,643}, como hemos observado de nuestro estudio.

Gambato y colaboradores⁶³⁶ observaron que, a pesar de que sólo un 42.6% de los ojos recibió MMC (si ≥ 80 micras de profundidad de ablación), un 98% tuvo haze grado ≤ 0.5 y el 100% grado ≤ 1 . Sin embargo, las series que no utilizaron MMC, aunque tuvieron una baja incidencia de haze, observaron un porcentaje más elevado; O'Brart y colaboradores⁵⁸⁸ publicaron un 3% de pacientes que presentaron haze grado 2, y Partal y colaboradores⁶³⁸ publicaron un 1% de pacientes que presentaron haze grado 2-3.

Hay publicadas numerosas series diseñadas para comparar los resultados de la cirugía LASIK con diferentes plataformas láser excimer^{599,600,601,644,645}. Las series comparativas que hemos revisado sobre cirugía LASIK para la miopía que incluyen algunos de los láseres concernientes a esta tesis, arrojaron iguales^{599,600,645}, si no mejores^{601,644} resultados que los nuestros, en cuanto a eficacia y predictibilidad para el láser Allegretto, cuando se comparó con el Esiris, Technolas, LADAR VISION y VISX Star S4, aunque equiparables^{599,600,644} en cuanto a seguridad.

Mearza y colaboradores⁵⁹⁹ en un estudio comparativo contralateral sobre resultados del LASIK en miopía e hipermetropía en 44 ojos de 22 pacientes, entre los láseres Allegretto, para tratar un ojo y Esiris, para tratar el adelfo, y con seguimiento a 6 meses, no encontraron diferencias significativas entre ambas plataformas en cuanto a refracción residual, ni AVsc en el subgrupo miópico, ni tampoco en el grupo total se encontraron diferencias significativas en cuanto a AVsc, AVcc, índice de Seguridad y Eficacia, ni en el EE residual, aunque este último mostró una mayor desviación estándar en el grupo Allegretto y un mayor número de ojos por debajo de AVsc 0.8 en el grupo Esiris. Sin embargo, en el subgrupo miópico la desviación estándar fue mayor en el grupo Esiris. Esta mayor dispersión de datos se corresponde con los resultados que hemos encontrado en nuestro estudio, aunque se trata, en su caso, de una muestra pequeña, en la que el grupo Allegretto, además, recibió tres tipos diferentes de tratamiento (estándar, valor Q ajustado o guiado por topografía), dependiendo del tipo de ametropía y del grado de astigmatismo a tratar.

Con respecto a las plataformas Allegretto y Technolas, hay publicada una serie en cirugía LASIK⁶⁰⁰, comparándose resultados entre Allegretto 400Hz (frente de ondas optimizado) y Technolas 217z (PlanoScan) en 442 ojos de pacientes sometidos a LASIK para tratamiento de la miopía (-0.75D hasta -11.25D), no encontrando diferencias a los tres meses en cuanto a AVsc, AVcc, EE, seguridad, predictibilidad y eficacia, aunque fue superior el primero en cuanto a cilindro residual. Hay que tener en cuenta que la muestra superaba el rango de edad de nuestra serie (20-52 años) y que la plataforma Technolas corresponde a una generación posterior a la nuestra. No obstante, otros estudios no

comparativos, como el de Reinstein y colaboradores⁶⁴⁶ publicaron los resultados del LASIK con Technolas 217c -el mismo modelo utilizado en nuestra serie- en la mayor serie analizada con esta plataforma láser, siendo comparables y reforzando nuestros resultados con este dispositivo; se trató de un estudio multicéntrico en más de 40.000 ojos que recibieron tratamiento para la miopía, con seguimiento a tres meses, observándose una desviación refractiva media de $-0.21 \pm 0.47D$, con una predictibilidad de 81% para $\pm 0.5D$ y del 95% para $\pm 1D$.

Otras series comparativas en cirugía LASIK entre Allegretto y otras plataformas arrojan resultados comparables a los encontrados en PRK^{601,644,645}.

Binder y Rosenshein⁶⁰¹ compararon tres plataformas laser en 721 ojos de pacientes sometidos a LASIK para tratamiento de la miopía. En el subgrupo de tratamiento esférico cilíndrico, no se encontraron diferencias entre plataformas en cuanto a EE y cilindro residual, pero el grupo Allegretto 200 Hz (guiado por frente de ondas optimizado) obtuvo mejores resultados en cuanto a AVsc y mayor porcentaje de ojos que alcanzaron una visión 20/20 (Snellen), frente al VISX Star S4 (guiado por frente de ondas y convencional) y LADAR VISION (guiado por frente de ondas y convencional), y se equiparó al VISX Star S4 en AVcc.

Moshifar y colaboradores⁶⁴⁴ compararon las plataformas Allegretto 400 Hz (guiado por frente de ondas optimizado) y VISX Star S4 (guiado por frente de ondas) en 44 ojos de pacientes sometidos a LASIK para miopía, en un estudio contralateral a tres meses, con un rango de edad entre 23-53 años y un rango de ametropía $\leq -8.5D$ de esfera preoperatoria. Al mes y tres meses, el EE y esfera residual fueron significativamente mejores en el grupo Allegretto, y no se encontraron diferencias estadísticas en cuanto a eficacia, seguridad y predictibilidad entre ambos láseres al final del seguimiento.

Sin embargo, He y colaboradores⁶⁴⁵ obtuvieron resultados distintos; incluyeron 110 ojos en un estudio comparativo contralateral a 12 meses para el tratamiento LASIK de miopía de hasta $-12D$ con los láseres VISX Star S4 (guiado por frente de ondas) para el tratamiento de un ojo, vs. Allegretto 400 Hz (guiado por frente de ondas optimizado) para en tratamiento de ojo adelfo, con rango entre

24-55 años. El grupo VISX obtuvo resultados visuales y refractivos significativamente mejores frente al grupo Allegretto, con un mayor número de ojos que alcanzaron $AV_{sc} \geq 20/20$ (Snellen), un mayor porcentaje de ojos que ganaron o mantuvieron las mismas líneas de AV_{cc} , y menor porcentaje de ojos que perdieron líneas, una mejor predictibilidad, con una mejor refracción residual para $\pm 0.5D$ (80% vs 72%) y $\pm 1D$ (96% vs 94%); el grupo Allegretto mostró diferencias significativas en cuanto a EE residual frente a VISX ($-0.13 \pm 0.46 D$ vs $-0.41 \pm 0.38 D$) ($p < 0.0001$), sin embargo no hubo diferencias en HOAs, aunque sí en la sensibilidad al contraste a favor del grupo VISX.

En el estudio comparativo de esta tesis analizamos la notación decimal y LogMAR de la AV_{sc} y AV_{cc} en todos los seguimientos, con el fin de valorar si ambas formas de medida mostraban igual sensibilidad estadística o, por el contrario, habría diferencia entre ellas. Aunque en las revisiones hasta un mes no encontramos diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a AV_{sc} , al final del seguimiento el grupo tratado con Allegretto mostró diferencias estadísticamente significativas a su favor, tanto en notación decimal como LogMAR. Sin embargo, al final del seguimiento la AV_{cc} mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de Allegretto y Esiris frente a Technolas cuando se compararon los resultados en notación decimal, pero no en notación LogMAR, que solo mostró tendencia a la significación estadística y únicamente entre los grupos Esiris y Technolas. Como hemos comentado, también preoperatoriamente la AV_{cc} mostró tendencia a la significación estadística únicamente en notación decimal. Es probable que esta diferente sensibilidad estadística pudiera ser debida a las diferencias existentes entre ambas notaciones; mientras la notación LogMAR, que sigue una progresión geométrica, es más sensible para baja visión, la notación decimal, que sigue una progresión aritmética, es menos sensible para baja visión, con menor número de líneas para el registro de las agudezas visuales²⁹⁹, pero con una mayor sensibilidad y número de líneas para el registro de las agudezas visuales altas, que es el caso de la población joven y sana^{300,301}, como es la muestra que hemos analizado en esta serie.

Por otro lado, encontramos que existen diferencias sobre resultados visuales y refractivos entre los tres dispositivos, a pesar de pertenecer a un grupo de láseres

de generaciones más avanzadas. Si bien, las variaciones en los niveles de energía del haz de láser que se producían en los primeros dispositivos durante los tratamientos, reducían su predictibilidad inicialmente⁶⁴⁷, estas deficiencias se han ido mejorando considerablemente hasta los más recientes dispositivos⁶⁴⁸, alcanzado una óptima estabilidad de la energía y niveles muy precisos de tratamiento.

Además, sabemos que una mayor exposición del estroma corneal altera la hidratación del mismo²⁹⁰⁻²⁹² y además, podría favorecer un mayor número de interrupciones del tratamiento cuando se produce desalineación del láser debido a los movimientos oculares¹⁹⁴⁻¹⁹⁶, lo que podría afectar, igualmente, a la predictibilidad de los resultados⁶⁴⁹. Los láseres actuales, como los que hemos incluido en esta tesis, cuentan con un sistema de seguimiento ocular (eye tracker) que permite rectificar la dirección del haz en un determinado rango, lo que permite mantener una mayor continuidad del tratamiento, sin apenas interrupciones. Además, la mayor velocidad de los tratamientos, con un mayor número de spots por segundo -que evita la deshidratación del estroma corneal-, y la reducción de la cantidad de tejido ablacionado de láseres como el Allegretto, han logrado mejorar su predictibilidad^{639,648}, con respecto a los primeros láseres del mercado, aunque persisten algunas diferencias en cuanto a la frecuencia y diferentes velocidades de tratamiento entre los láseres actuales, como los que hemos comparado, datos que también podrían justificar las diferencias observadas en nuestro estudio.

Desde el diseño de los primeros software de tratamiento convencional para ablaciones esferocilíndricas, se han incorporado perfiles de ablación que permiten mantener una morfología corneal más parecida a la preoperatoria, como son los patrones de tallado asféricos o los guiados por frente de ondas optimizado⁶⁵⁰; si bien los perfiles convencionales basados en la fórmula de Munnerlyn²⁰⁰ realizaban un tallado de la córnea hacia un perfil más oblató, lo que generaba más halos, glare y starburst²⁰⁰, los patrones actuales se han diseñado para obtener una mejor calidad visual postoperatoria, bien mediante el estudio preoperatorio del frente de ondas y tratamiento de HOAs totales²²⁴ o corneales⁶⁵¹, o bien desarrollando perfiles de ablación que mantengan una mayor prolatividad, eliminando más

tejido periférico del área ablacionada e induciendo menos aberraciones ópticas, pero manteniendo las preexistentes²³³. Además, se ha sugerido que los tratamientos de superficie podrían favorecer una menor inducción de HOAs que tras LASIK^{652,653} -debidas al flap y a la interfase-, por lo que podrían beneficiarse, aún más, de los tratamientos guiados por frente de ondas.

Aunque, una limitación de nuestro estudio, al tratarse de una serie retrospectiva, es que no se ha incluido la comparación de los cambios cualitativos de visión -por lo que desconocemos los cambios en las aberraciones que induce cada láser-, el por qué los resultados visuales a tres meses son significativamente mejores en el grupo Allegretto no estarían justificados por un probable mejor tratamiento de las aberraciones ópticas, ya que éstas no afectarían a la agudeza visual. Sin embargo, su mejor predictibilidad y menor refracción residual, sí podrían estar justificados por el menor tiempo de los tratamientos y el patrón de tallado que realiza⁶³⁹, como hemos comentado.

Tanto el LASIK, como la ablación de superficie, son técnicas que se han mostrado seguras, eficaces y predecibles para el tratamiento de la miopía⁶⁴⁸. Si los resultados del LASEK con MMC para baja³⁰⁶ y moderada miopía⁵⁹¹ se han mostrado iguales, si no superiores al LASIK, en alta miopía estos resultados parecen no ser tan óptimos para esta técnica³⁰⁷ como el LASIK. En nuestra serie, encontramos que el resultado en los diferentes rangos de miopía varían dependiendo del comportamiento de cada láser, de manera que para baja-moderada miopía el Allegretto, y para baja miopía el Technolas, tienen una mayor predictibilidad, y sin embargo, el láser Esiris mantiene una menor predictibilidad en todo el rango de tratamiento de manera uniforme, como se observa en el análisis de regresión. De nuevo, concluimos que las características técnicas de cada láser pudieran haber determinado los resultados observados, y no los nomogramas aplicados.

En base a nuestros resultados, podemos afirmar que aunque las tres plataformas muestran unos excelentes resultados en cirugía LASEK para el tratamiento de la miopía, existen diferencias técnicas entre ellas que condicionan los resultados en cuanto a seguridad, eficacia y predictibilidad, aunque con escasa

repercusión clínica, y que algunos parámetros de medición, como son la refracción residual, la AVsc/cc en notación decimal, los índices de Eficacia y Seguridad y la Predictibilidad para $\pm 0.5D$, han mostrado mayor sensibilidad estadística para detectar estas diferencias entre los distintos dispositivos láser excimer.

Por último, señalar que sería necesario diseñar estudios comparativos para valorar cómo afectan las características técnicas de cada uno de estos láseres a las aberraciones ópticas y la calidad visual.

2. Comparación de los resultados visuales y refractivos de la técnica LASIK para la corrección de la miopía con un único láser excimer, pero empleando tres láseres de femtosegundo diferentes y un microqueratomo mecánico para la obtención del flap corneal.

Los resultados de este estudio mostraron que la cirugía LASIK es una técnica segura, eficaz y predecible tanto con microqueratomo mecánico, como con láser de femtosegundo. No obstante, observamos un ligero retardo inicial de la recuperación visual cuando se realizó con el láser FS200, que se igualó a los demás dispositivos al final del seguimiento.

La población muestral fue acotada en edad para evitar otros factores que pudieran influir sobre los resultados, como pudiera suceder en la población presbita, por lo que, aunque hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, todos tenían el mismo rango de edad, que era inferior a 40 años. Los pacientes seleccionados presentaban AVcc preoperatoria por encima de la unidad, aunque se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, posiblemente debido a la mayor sensibilidad estadística, dado el tamaño de la muestra (más de 500 ojos), sin embargo, la refracción tanto esférica como cilíndrica fue empatada entre $\pm 0.5D$, por consiguiente, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en estos dos parámetros entre ningún grupo. Las queratometrías preoperatoria mostró diferencias estadísticamente significativas, aunque sin relevancia clínica. Todos los pacientes fueron intervenidos por dos cirujanos experimentados en dos centros diferentes, que cumplieron los mismos protocolos quirúrgicos, así como también se cumplieron los protocolos de mantenimiento técnico de los láseres y de humedad y temperatura de las salas, para evitar su posible influencia sobre los resultados^{537,634}.

La AVsc en el grupo FS200 mostró un retardo al día siguiente y a la semana de la intervención con respecto a los otros tres grupos, diferencias que fueron estadísticamente significativas. Estas diferencias desaparecieron al cabo de un mes. Todos los grupos mantuvieron una mejoría progresiva de la AVsc en las sucesivas visitas, aunque el grupo Femto LDV es el que alcanzó mejores

resultados a lo largo de todo el seguimiento y con menor desviación estándar hasta la visita de tercer mes, en la que el grupo FS200 mostró mejores resultados visuales frente a los otros grupos, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos datos concuerdan con los resultados del índice de eficacia, que se mostró superior en el grupo FS200, con tendencia a la significación estadística con respecto al grupo Intralase y Hansatome. En contraste, es el grupo en el que menor porcentaje de ojos alcanzaron $AVsc \geq 0.5$, ≥ 0.8 y ≥ 1 , aunque con excelentes resultados (99.5%, 97% y 92%, respectivamente).

Los resultados visuales y refractivos del láser de femtosegundo Intralase y los microqueratomos mecánicos han sido extensamente analizados en múltiples estudios, mostrando una alta eficacia, seguridad y predictibilidad²⁷⁹, no así las plataformas FS200 y Femto LDV, de las que no se han publicado tantos estudios. Nuestros resultados⁴⁸⁰ con Intralase en una serie anterior sobre 485 ojos sometidos a tratamiento LASIK de la baja, moderada y alta miopía (0 a -11D) y astigmatismo (0 a -4.75D) con Intralase FS60 para la obtención de flap y el láser excimer Technolas 217c para la ablación del lecho estromal, arrojaron a los tres meses de seguimiento un AVsc de 1.0 y un índice de eficacia de 0.92, el 85% mantenían una AVsc de 0.8 y un 69% de 1.0. Este menor porcentaje respecto a la serie actual podría justificarse por el mayor rango de ametropía tratada y a que la ablación se realizó con otro láser excimer.

Recientemente, Yu y colaboradores⁶⁵⁴ publicaron un estudio prospectivo contralateral para comparar las plataformas Intralase iFS150 –última generación de Intralase-en un ojo de cada paciente e Intralase FS60 en el ojo adelfo, en un total de 122 ojos de pacientes sometidos a tratamiento LASIK de la miopía (-0.75D a -10D) con o sin astigmatismo (0 a -3D) con el láser excimer Customvue S4. A los 12 meses la AVsc no mostró diferencias significativas entre los grupos iFS150 y FS6 (-0.09±0.12 y -0.09±0.11 LogMAR, respectivamente), aunque se observó una más rápida recuperación visual en el grupo iFS150; un 95% de los ojos en el grupo iFS150 frente a un 93% del grupo FS60 alcanzaron una AVsc 20/20 y un 97% frente a un 100% de ojos, respectivamente, alcanzaron una AVsc 20/40. Los porcentajes, tanto con el iFS150 como con el FS60, son comparables a

los que hemos observado en nuestra serie, a pesar de que su rango de ametropía preoperatoria era mayor.

Los resultados para alta miopía también se han visto probados con Intralase, así Alió y colaboradores⁶⁵⁵ publicaron los resultados de un estudio retrospectivo sobre 51 ojos sometidos a tratamiento de alta miopía (-6 a -12D) y astigmatismo (0 a -3D) utilizando el láser Intralase FS60 para la obtención del flap y el láser excimer Amaris para la ablación del lecho. A los 3 meses, un 88.2% de los ojos alcanzó una AVsc ≥ 0.3 (LogMAR) y el 58.8% una AVsc ≥ 0.0 . Los porcentajes, aunque óptimos, no son comparables con nuestra serie, dada la diferencia en cuanto al rango de ametropía tratada.

Sin embargo, el láser FS200 ha sido menos estudiado, aunque todas las series que publican resultados visuales y refractivos, arrojan óptimos resultados de eficacia, seguridad y predictibilidad.

Así, Winkler von Mohrenfels y colaboradores⁶⁵⁶ publicaron un estudio inicial con FS200 en 20 pacientes a 12 meses de seguimiento, con un rango de refracción a tratar comparable a nuestra serie (-2D a -7.12D). Es la única serie que publica resultados visuales a las 24h postoperatorias con este láser de femtosegundo. Aunque a las 24h, su serie se encontraba ligeramente por encima de la nuestra, con una AVsc de 0.08 ± 0.13 (LogMAR) -que a los tres días alcanzaba 0.0 ± 0.13 -, no obstante, se mantuvo por debajo de los resultados que alcanzaron tanto el grupo Intralase, Femto LDV como Hansatome en nuestra serie, aunque al mes sus resultados se equipararon a los nuestros. Un 90% de los ojos alcanzaron una AVsc ≥ -0.0 (LogMAR) y un 95% una AVsc ≥ 0.1 a los 3 y 12 meses, intervalo en el que la AVsc media fue de -0.01 ± 0.09 , datos comparables a los que nosotros observamos, a pesar de que la muestra contó con un escaso número de sujetos.

Lee y Lee⁶⁵⁷ publicaron una serie retrospectiva de 50 pacientes entre 18 y 45 años de edad, que recibieron tratamiento para la miopía con FS200 y Allegretto Wavelight EX500 (guiado por frente de ondas optimizado), con un rango de ametropía entre -1D y -11.88 D. Sus resultados de eficacia a los 3 meses fueron

algo inferiores a nuestra serie, con un 82% de pacientes con AVsc de 6/6, un 98% de 6/9 y 100% de 6/12. Los resultados empeoraron cuanto mayor fue la ametropía tratada cuando se analizaron por subgrupos de baja, moderada y alta miopía, que alcanzaron una AVsc 6/6 en un 88.9%, 82.1% y 76.9%, respectivamente. Estas diferencias, con respecto a nuestra serie, podrían deberse a que su rango de tratamiento fue mayor que el nuestro y que un 80% de ojos se encontraba en el rango de moderada-alta miopía, que mostró una menor eficacia, lo que afectó a los resultados globales de la serie.

Au y Krueger⁶⁵⁸ publicaron un estudio retrospectivo sobre 100 ojos sometidos a tratamiento LASIK divididos en tres subgrupos -baja, moderada y alta miopía-, utilizando los láseres FS200 para la obtención del flap y Allegretto 400 Hz para la ablación de lecho estromal, con el objetivo de comparar los cambios en la aberración esférica y reportar los resultados visuales de cada grupo a 3 y 9 meses. Al final del seguimiento la AVsc 20/15 y 20/20 (Snellen) se alcanzó en el 70% y 91% de los ojos con baja miopía (< -3D), el 58% u 93% con moderada miopía (-3D a -6D) y el 34% y 78% con alta miopía (> -6D). Los autores no publicaron los resultados de seguridad y predictibilidad, ni especificaron el rango de edad de la serie.

Kymionis y colaboradores⁴³¹ publicaron un estudio prospectivo en 50 ojos de pacientes (18 a 44 años de edad) sometidos a tratamiento LASIK de la miopía (-0.25D a -6.75D) con o sin astigmatismo (0 a -5D), con seguimiento a 6 meses, utilizando el láser FS200 para la obtención del flap y el Allegretto 400 Hz para realizar la ablación del lecho estromal. La AVsc media fue de -0.003 ± 0.09 (LogMAR) en los 42 ojos que completaron el seguimiento hasta los 6 meses, con un 86% de los ojos que alcanzaron una AVsc 20/20 y 20/25 y el 100% de 20/40, resultados algo inferiores respecto a nuestra serie, aunque contaba con un rango mayor de astigmatismo preoperatorio.

Kanellopoulos y Asimelis⁶⁵⁹ publicaron una serie prospectiva de 109 ojos consecutivos sometidos a tratamiento LASIK de la miopía (EE -0.25D a -8D) con o sin astigmatismo (0 a -4.25D), entre 17 y 52 años de edad, con seguimiento a 12 meses, utilizando el láser FS200 para la obtención del flap y el Wavelight EX500

para la ablación del lecho estromal. A los 3 meses el 94.7% de los ojos alcanzaron una AVsc ≥ 1.0 (decimal), que se mantuvo hasta los 12 meses, y un 59.5% hasta AVsc ≥ 1.25 , el 99% obtuvo AVsc ≥ 0.5 y el 97.9% AVsc ≥ 0.8 , resultados que fueron comparables a los nuestros, a pesar del mayor rango de edad.

En otro estudio retrospectivo, los mismos autores⁶⁶⁰ publicaron resultados 116 ojos sometidos a tratamiento LASIK de alta miopía (-6D a -13D) con o sin astigmatismo (0 a -5D) entre 17 y 51 años de edad, con el láser FS200 para la obtención del flap y el Wavelight EX500 (guiado por frente de ondas optimizado T-CAT) para realizar la ablación del lecho estromal, en un estudio a 12 meses de seguimiento postoperatorio. El 90.5% de los ojos alcanzó una AVsc=1.0 (decimal), un 92.2% una AVsc=0.8 y un 97.4% una AVsc=0.5 a los 12 meses, datos excelentes dada las características de la muestra, que aunque superaba en edad y ametropía preoperatoria a la nuestra, obtuvo unos resultados comparables.

En cuanto al láser de femtosegundo Femto LDV, también son escasas las publicaciones de estudios diseñados para valorar sus resultados visuales y refractivos, aunque igualmente, arrojan excelentes resultados de eficacia, seguridad y predictibilidad.

Así, Vygren y colaboradores⁶²³ publicaron sus primeros resultados clínicos utilizando el láser Femto LDV para la obtención del flap, asociado con el Allegretto 400Hz para realizar la ablación estromal. Se trató de un estudio prospectivo con seguimiento a 6 meses, que incluyó 111 ojos consecutivos entre 22 y 69 años de edad, que fueron sometidos a tratamiento LASIK para la miopía (-0.5D a -10.25D) y astigmatismo (0 a -4.5D). A los 6 meses la AVsc media fue de 1.33 ± 0.19 (decimal), un 94.6% alcanzó un AVsc= 1.0 y un 98.2% una AVsc=0.8, datos similares a los nuestros.

Pietila y colaboradores⁶⁶¹ publicaron una serie retrospectiva en 309 ojos entre 18 y 64 años de edad, que fueron sometidos a tratamiento de la miopía (248 ojos entre -0.25D a -10D) e hipermetropía (61 ojos entre 0 a +6D) utilizando el laser Femto LDV Z6 para la obtención del flap y el láser Allegretto para la

ablación del lecho estromal, con el objetivo de estudiar la morfología del flap y los resultados a corto plazo de eficacia y seguridad. Los resultados visuales y refractivos se publicaron incluyendo los dos grupos de ametropía tratada. Así, al mes de la intervención el 75.4% de los ojos alcanzó una AVsc \geq 20/20 (Snellen), un 77.4% una AVsc \geq 20/25 y un 77.3% AVsc 20/40. Dado el rango de ametropía y el tiempo de seguimiento, sus resultados no son comparables a nuestra serie.

Durrie y colaboradores⁶⁶² publicaron los resultados de un estudio piloto en el que incluyeron 20 ojos de pacientes consecutivos entre 34 y 47 años de edad, sometidos a tratamiento LASIK de la miopía (-0.5D a -5.5D) y astigmatismo (0 a -1.75D) con el láser Femto LDV Crystal Line para la obtención del flap y el Allegretto 400Hz (guiado por frente de ondas optimizado) para realizar la ablación estromal, con el objetivo de valorar la velocidad en la recuperación visual inicial y hasta 1 mes postoperatorio. Los resultados mostraron una rápida recuperación visual en las primeras horas, mostrando una AVsc=20/20 a las 24h en el 95% de los ojos. Al mes de la intervención la AVsc 20/40, 20/25 y 20/20 fue del 100% de los ojos. En nuestra serie la AVsc del láser Femto LDV se muestra por encima de la unidad desde la visita de 24h, y hasta la visita del tercer mes es el que mantiene mejores resultados visuales. Estos datos concuerdan con los observados por Durrie y colaboradores.

La mayor serie publicada con resultados para este láser de femtosegundo fue de Tomita y colaboradores⁶⁶³ que publicaron un estudio retrospectivo a 3 meses de seguimiento, que incluyó 1280 ojos entre 18 y 65 años de edad, sometidos a tratamiento LASIK de baja (0 a -3D), modera (-3D a -6D), alta (-6D a -9D) y muy alta miopía (> 9D) y astigmatismo (-0.90 \pm 0.73) con el láser Femto LDV Crystal Line para la obtención del flap y el láser Amaris 750S (tratamiento esférico optimizado) para realizar la ablación estromal. La AVsc media a los 3 meses fue de -0.17 \pm 0.10 (LogMAR). Un 96.6% de los ojos alcanzó una AVsc \geq 20/20, un 98.7% AVsc \geq 20/25. Cuando se analizó por subgrupos, 98.9% de baja miopía, el 97.1% de moderada, el 94.1% de alta y el 90.7% de muy alta miopía, alcanzaron una AVsc \geq 20/20. El índice de eficacia fue 1.02. Estos excelentes resultados concuerdan con los de nuestra serie a pesar del menor rango de ametropía y edad que incluimos en ella.

Ziaei y colaboradores⁶⁶⁴ publicaron sus resultados de un estudio prospectivo a 6 meses de seguimiento sobre 887 ojos consecutivos entre 20 y 59 años de edad sometidos a tratamiento LASIK para la miopía (-0.5D a -6D) y astigmatismo (0 a -3.5D) utilizando el láser Femto LDV Crystal Line para la obtención del flap y el láser Allegretto 400 Hz para realizar la ablación estromal. A los 6 meses la AVsc 20/20 fue alcanzada por el 96.9% de los ojos y AVsc 20/32 por el 99.5%. El índice de Eficacia fue de 1.13.

Hay publicados múltiples estudios comparativos entre plataformas de femtosegundo y microqueratomo mecánico, la mayoría entre el láser Intralase y diferentes microqueratomos^{420-422,430,433,435,440,441,443-447,611,612,619,625-631}. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis concluyen resultados similares entre ambas técnicas²⁷⁹, aunque superiores con láser de femtosegundo en cuanto a predictibilidad⁶¹², recuperación visual⁴²², tallado del flap^{277,279,615}, aberraciones de alto orden^{611,619} y complicaciones intraoperatorias^{279,422,612}.

En cuanto a estudios comparativos entre el láser Intralase y el microqueratomo Hansatome, también existen numerosas publicaciones.

Series iniciales como la de Kezirian y Stonecipher⁴²⁰ arrojaron resultados superiores en eficacia y seguridad con el láser de femtosegundo que con el microqueratomo mecánico, en una serie de 375 ojos que recibieron tratamiento LASIK para la miopía, con un EE entre -0.75D y -7D. Se incluyeron tres grupos para comparar los microqueratomos Hansatome y Carriazo-Barraquer con el láser Intralase. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos al día siguiente, ni a los 3 meses de seguimiento en cuanto a AVsc. Estos hallazgos concuerdan con nuestros resultados en cuanto a eficacia. Hay que señalar que el tratamiento de ablación se realizó con láser excimer Visx S3.

Otro estudio prospectivo contralateral de Tran y colaboradores⁶¹⁹ se compararon los dos dispositivos en cada paciente (Intralase y Hansatome) en una serie de 18 ojos de pacientes que recibieron tratamiento LASIK para baja-moderada miopía (-1.25D a -4.12D) en dos tiempos, manteniendo 10 semanas de diferencia entre el tallado del flap y el tratamiento de ablación con Technolas

217a (convencional). A los tres meses de la ablación, ambos grupos mostraron un 100% de ojos con AVsc de 20/20. A diferencia de nuestra serie, ésta cuenta con un tamaño muestral muy reducido y un rango de ametropía menor; los mejores resultados visuales pudieran estar justificados por este motivo.

Sin embargo, Durrie y colaboradores⁴²¹ compararon los resultados de Intralase frente a Hansatome (láser excimer LADARVision 4000) en una serie prospectiva contralateral de mayor tamaño muestral (102 ojos) y un rango de hasta -7.5D de miopía y hasta -1.5D de astigmatismo, obteniendo resultados visuales y refractivos significativamente superiores en los ojos tratados con láser de femtosegundo. La AVsc se mantuvo significativamente superior en el grupo Intralase en todos los intervalos de seguimiento (1 día, 1 semana, 1 y 3 meses postoperatorios) ($p=0.01$), con una menor desviación estándar. La AVsc 20/20 y 20/16 alcanzó valores significativamente mejores en este grupo ($p<0.03$ y $p<0.05$, respectivamente) En nuestra serie, no encontramos diferencias significativas en ninguno de los intervalos de seguimiento entre los grupos en cuanto a AVsc, aunque al contrario que la serie de Durrie, al mes y tres meses postoperatorios, el grupo Hansatome alcanzó mejor AVsc, con menor desviación estándar que el grupo Intralase. Hay que señalar que, a pesar del mayor tamaño muestral y aunque el rango de ametropía es comparable a nuestra serie, los tratamientos se realizaron con otro láser excimer y los autores no detallan con qué modelos se tallaron los flaps, siendo posible que por la fecha del estudio, fueran de alguna generación previa a nuestros microqueratomos, datos que pudieran afectar a estos diferentes resultados.

Otras series^{446,440} no encontraron diferencias significativas entre Intralase y Hansatome en resultados visuales. Patel y colaboradores⁴⁴³ no observaron diferencias significativas en cuanto a resultados visuales entre ambos grupos en un estudio a 6 meses. Chan y colaboradores⁴⁴⁰ publicaron resultados comparables en cuanto a eficacia. Calvo y colaboradores⁶³⁰ publicaron resultados comparables entre ambos dispositivos en cuanto a AVsc en un estudio contralateral a 36 meses de seguimiento; Rosa y colaboradores⁶⁶⁵ publicaron sus resultados en 80 ojos de pacientes intervenidos con Intralase FS60, Hansatome zero-compression o Zyoptix XP, para el tallado del flap, y con el excimer Technolas z100 o el

LADAR 6000 para la ablación. Encontraron resultados visuales comparables entre grupos, aunque no publicaron si existían diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, no existen apenas estudios diseñados para comparar los resultados visuales y refractivos entre los dispositivos FS200 o Femto LDV frente a Hansatome. La única publicación diseñada para comparar el láser FS200 y el microqueratomo Hansatome, comunicó resultados morfológicos del flap, pero no resultados visuales ni refractivos⁶⁶⁶.

En cuanto a series comparativas entre el láser Femto LDV y el microqueratomo Hansatome, Zhang y colaboradores⁶⁶⁷ compararon la morfología y predictibilidad del flap realizado con Femto LDV y Hansatome y resultados visuales y refractivos en un grupo de 50 ojos de pacientes sometidos a LASIK para el tratamiento de baja, moderada y alta miopía. En cuanto a los resultados visuales, al mes de la intervención el 91.7% de los ojos del grupo femtosegundo mantenía una AVsc \geq 20/20, frente a un 88.5% del grupo mecánico, diferencias que no mostraron significación estadística. Aunque en nuestra serie observamos unos resultados de eficacia ligeramente superiores en ambos grupos, hay que tener en cuenta que estos resultados se publicaron al mes de la intervención; probablemente, un seguimiento hasta los tres meses habría mostrado resultados comparables a los nuestros.

En otra serie comparativa contralateral, Hashimoto y colaboradores⁶⁶⁸ publicaron los resultados a tres meses de 32 ojos sometidos a tratamiento para baja y moderada miopía (hasta -6D) e hipermetropía (hasta +5D) mediante LASIK mecánico con microqueratomo Hansatome o femtosegundo con Femto LDV para la obtención del flap, y el láser excimer Allegretto 400 Hz para los tratamientos de ablación. Los resultados de eficacia no mostraron diferencias significativas entre grupos en ningún intervalo hasta el final del seguimiento. Debido a que los datos publicados en esta serie no discriminaron entre los resultados en miopía e hipermetropía y a la ausencia de datos, como la desviación estándar de los resultados, es difícil la comparación con nuestros resultados.

En cuanto a series comparativas entre las plataformas de femtosegundo, son escasas las publicaciones que comunican resultados visuales y refractivos entre las plataformas Intralase y FS200 y entre Intralase y Femto LDV, y no hemos encontrado ninguna publicación comparativa entre FS200 y Femto LDV.

Así, Lui y colaboradores⁶⁶⁹ publicaron los resultados de un estudio prospectivo comparativo entre las plataformas FS200 e Intralase, para valorar la morfología de los flaps en 400 ojos de pacientes sometidos a LASIK para la miopía (EE -6D) con un grosor programado de 110 μm . Los resultados visuales a la semana de la intervención se mostraron por encima de la unidad en ambos grupos, aunque superiores en el grupo FS200 ($p=0.001$). Los resultados visuales y refractivos publicados son escasos y en un intervalo corto de postoperatorio, aunque la AV del grupo FS200 se mostró superior, en este intervalo, a la de nuestra serie.

Meidani y colaboradores⁶⁷⁰ publicaron sus resultados a 6 meses de un estudio retrospectivo no randomizado en 28 ojos de pacientes sometidos a tratamiento femto-LASIK para la baja, moderada y alta miopía, utilizando los láseres Intralase FS60 + VISX Star S4 (guiado por frente de ondas) o FS200 + Allegretto EX500 (guiado por frente de ondas optimizado) y en dos centros diferentes. Los dos grupos mostraron una AVsc por encima de la unidad desde la semana de la intervención y en todos los intervalos hasta los 6 meses de seguimiento, que no mostró diferencias significativas, ni tampoco en cuanto a número de ojos con AVsc 20/20, siendo un 78,6% en el grupo Intralase frente a un 92,9% en el grupo FS200 y un 100% alcanzaron AVsc 20/30 en ambos grupos. Nuestra serie muestra resultados algo superiores en ambos grupos, aunque hay que señalar que esta serie incluyó pacientes a partir de AVcc preoperatoria de 0.8, mientras en la nuestra ninguno se encontraba por debajo de la unidad.

En cuanto a series comparativas entre las plataformas Intralase y Femto LDV, Tomita y colaboradores⁶⁷¹ publicaron sus resultados de un estudio retrospectivo comparativo a tres meses, sobre más de 400 ojos de pacientes entre 18 y 59 años de edad, sometidos a tratamiento LASIK de la miopía que presentaban alguna opacidad corneal. Se dividieron en dos grupos para la

obtención de flap, Femto LDV (EE preop -6.24 ± 2.45) o Intralase F60 (EE preop -4.78 ± 2.11) y se utilizó el láser excimer Allegretto 400Hz para la ablación estromal. Los resultados a los tres meses no mostraron diferencias significativas en cuanto a AVsc entre grupos, aunque preoperatoriamente sí mostraron diferencias significativas ($p=0.0001$). El índice de Eficacia fue de 1.02 versus 1.00 para Femto LDV e Intralase; el 100% de los ojos alcanzaron una AVsc de 20/20 en ambos grupos y de 20/16 el 95.7% del grupo Femto LDV y 96.3% del grupo Intralase. Sus resultados son comparables a los nuestros, que aunque a los tres meses no mostraron diferencias significativas en cuanto a eficacia, el grupo Femto LDV se mostró superior en todos los parámetros al grupo Intralase.

Los mismos autores⁶⁷² presentaron, un año más tarde, sus resultados visuales y refractivos y sobre la incidencia de DLK tras LASIK miópico en dos grupos tratados con Femto LDV o Intralase FS60 para el tallado del flap y el Allegretto 400 Hz para la ablación del lecho estromal. Se trató de un estudio prospectivo de 818 ojos de pacientes consecutivos. El índice de Eficacia fue de 1.02 y 1.04 a los tres meses, respectivamente. La AVsc fue de -0.18 ± 0.08 (LogMAR) en el grupo Femto LDV y de -0.20 ± 0.07 en el grupo Intralase. Los resultados visuales de esta serie también son comparables a los de la nuestra, pero al contrario, el grupo Intralase se mostró superior en todos los parámetros frente al grupo Femto LDV, sin embargo, los autores no publicaron si hubo diferencias significativas entre grupos, pre y postoperatoriamente.

Como hemos comentado, la AVcc preoperatoria se mostró por encima de la unidad en los tres grupos, aunque observamos que en el grupo FS200 fueron inferiores de forma estadísticamente significativa con respecto al resto, tanto en notación decimal, como LogMAR. Hay que señalar que al final del seguimiento estas diferencias ya no existían, aunque observamos unos mejores resultados a favor del grupo Femto LDV. Estos datos concuerdan con los resultados del índice de seguridad, donde observamos que el grupo FS200 se mostró superior a los otros tres grupos, pero sin diferencias significativas frente al grupo Femto LDV -aunque con una mayor desviación estándar-, pero sí con respecto a los grupos Intralase y Hansatome. Así, aunque el grupo FS200 mostró un mayor porcentaje de ojos que ganaron 1 línea de AVcc (20.5%) y el único en el que ganaron 2 o

más líneas (7%), también es el que mostró mayor porcentaje de ojos que perdieron 1 línea (22%) y 2 líneas (2%). Por el contrario, el grupo Femto LDV, que presentó una mínima desviación estándar, es el que alcanzó mayor porcentaje de ojos con igual o mejor AVcc (90%), aunque ninguno ganó más de 1 línea, un 9% perdió 1 línea y un 0.9% perdió 2 líneas. Ningún grupo perdió más de 2 líneas de AVcc. También encontramos concordancia con los resultados encontrados en cuanto a cambio en líneas de AVcc a los 3 meses, de nuevo a favor del grupo FS200, donde el cambio fue positivo y estadísticamente significativo respecto a los otros tres grupos.

En cuanto a las series individuales con el láser Intralase, nuestros resultados⁴⁸⁰ previos en baja, moderada y alta miopía (0 a -11D) y astigmatismo (0 a -4.75D), un 90.1% mantuvieron o ganaron 1 o más líneas de AVcc y únicamente un 2.2% perdió 2 o más líneas, siendo la AVcc media de 1.06. El índice de Seguridad fue de 0.97. Los resultados encontrados en esta tesis muestran un mayor número de ojos que perdieron 1 línea, aunque sólo 1 ojo perdió 2 líneas. El estudio de Yu y colaboradores⁶⁵⁴ en la comparativa entre las plataformas Intralase iFS150 e Intralase FS60 para baja, moderada y alta miopía (-0.75D a -10D) con o sin astigmatismo (0 a -3D), observaron que la AVcc a los 12 meses no mostró diferencias estadísticamente significativas entre iFS150 y FS60 (-0.14±0.06 y -0.14±0.07), con un 77% frente a un 84% de ojos que no cambiaron o mejoraron líneas de AVcc y un 23% frente al 17% perdió entre 1 y 2 líneas (iFS150 no perdió más de 1 línea). Ningún grupo perdió más de 2 líneas, resultados comparables a los nuestros, con una pérdida de líneas de visión similar a los que hemos observado.

También los resultados para alta miopía de Alió y colaboradores⁶⁵⁵ del láser Intralase FS60 mostraron óptimos resultados de seguridad, así un 92.1% alcanzó una AVcc ≥ 0.3 y un 86.3% una AVcc ≥ 0.0 . Ningún ojo perdió más de 2 líneas de AVcc y un 86.2% mantuvo las mismas líneas, resultados incluso superiores en cuanto a cambios de líneas de AVcc, a pesar del alto rango de miopía que trataron (-6 a -12D).

En cuanto a las series individuales del láser FS200, Winkler von Mohrenfels y colaboradores⁶⁵⁶ a partir del tercer mes observaron que el 100% de los ojos mantuvo o ganó 1 o más líneas de AVcc y ningún ojo perdió líneas, aunque la serie solo contó con 20 ojos, lo que disminuye la fiabilidad de sus resultados. Tanto Lee y Lee⁶⁵⁷ como Au y Krueger⁶⁵⁸ no reportaron resultados de seguridad. Kymionis y colaboradores⁴³¹ en la serie para baja-moderada miopía no publicaron la AVcc a los 6 meses, aunque ningún ojo perdió líneas de visión y el 100% mantuvo o ganó 1 o 2 líneas de AVcc. Kanellopoulos y Asimelis⁶⁵⁹ en la serie para baja, moderada y alta miopía, a los 3 meses observaron que un 98.4% de ojos mantuvo o ganó 1 o más líneas de AVcc, que descendió levemente a los 12 meses (97.4%). Un 2.1% perdió 2 líneas de AVcc y ningún ojo perdió más de 2 líneas al final del seguimiento, y en la serie⁶⁶⁰ que publicaron para alta miopía (-6D a -13D) a los 3 y 12 meses el 98% y 100% mantuvo las mismas líneas de AVcc o ganó 1 o más líneas. Ningún ojo perdió líneas de AVcc al final del seguimiento.

En cuanto a las publicaciones individuales con el láser Femto LDV, Vygren y colaboradores⁶²³ en sus primeros resultados clínicos utilizando el láser Femto LDV en baja, moderada y alta miopía (-0.5D a -10.25D), observaron una AVcc a los 6 meses de 1.27 ± 0.22 , comparable a la que hemos observado en nuestra serie, y ningún ojo tuvo una pérdida significativa de AVcc, pero los autores no comunican los porcentajes en cuanto a ganancia o pérdida en líneas de AVcc. Pietila y colaboradores⁶²² en sus primeros resultados utilizando el láser Femto LDV para baja, moderada y alta miopía (EE entre -0.13D y -17D) e hipermetropía, al mes de la intervención observaron que de los 570 ojos intervenidos de miopía, un 73.1% mantuvo las mismas líneas de AVcc preoperatorias, un 26.7% ganó 1 o 2 líneas y un 0.2% perdió 1 línea. Los resultados de los mismos autores⁶⁶¹ en la serie para el tratamiento de la miopía (248 ojos entre -0.25D a -10D) e hipermetropía (61 ojos entre 0 a +6D) los resultados fueron publicados incluyendo los dos grupos de ametropía tratada, y ningún ojo perdió más de 2 líneas de AVcc, un 47% mantuvo las mismas líneas de AVcc, datos similares a los nuestros, aunque obtuvieron mayor número de ojos (51.4%) que ganaron 1 línea y solamente un 1.6% perdió 1 línea. El estudio piloto de Durrie y colaboradores⁶⁶² sobre 20 ojos intervenidos para baja y moderada miopía ningún ojo perdió más de 2 líneas de AVcc. Tomita

y colaboradores⁶⁶³ en la serie para baja, moderada y alta miopía, a los 3 meses observaron una AVcc media de -0.17 ± 0.06 , comparable a la nuestra, y todos los ojos alcanzaron una AVcc $\geq 20/20$. Sus resultados en cuanto a cambios en líneas de visión fueron superiores a los nuestros, con un 90.2% que mantuvieron las mismas líneas o ganaron 1 o 2 líneas de AVcc, un 9.6% perdieron 1 o 2 líneas y ningún ojo perdió más de 2 líneas. El índice de seguridad fue 1.06. Ziaei y colaboradores⁶⁶⁴ obtuvieron resultados comparables a los nuestros. Así, a los 6 meses el 56.9% de los ojos no mostró cambios en líneas de AVcc, el 35.9% ganó 1 o más líneas, mientras que un 6% perdió 1 línea. Ningún ojo perdió 2 o más líneas de AVcc. El índice de seguridad fue de 1.08.

En las series comparativas entre Intralase y Hansatome, Kezirian y Stonecipher⁴²⁰ no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Intralase, Hansatome y Carriazo-Barraquer en cuanto a cambios en las líneas de AVcc a los 3 meses, observando similar porcentaje de ojos que mantuvieron o ganaron líneas de visión (85% vs 87% vs 85%, respectivamente), aunque el grupo Hansatome alcanzó mayor porcentaje de pérdida de 2 líneas (3% frente a 2% de Intralase y Carriazo-Barraquer). Tran y colaboradores⁶¹⁹ en el estudio contralateral para baja y moderada miopía (-1.25D a -4.12D), observaron, a los tres meses de la ablación, que ambos grupos no mostraron cambios en la AVcc o ganaron 1 línea. A diferencia de nuestra serie, ésta cuenta con un tamaño muestral muy reducido (18 ojo) y un rango de miopía menor; los mejores resultados en cuanto a cambios en las líneas de visión, pudieran estar justificados por este motivo. Durrie y colaboradores⁴²¹ no publicaron resultados de seguridad. Chan y colaboradores⁴⁴⁰ encontraron resultados comparables en cuanto a seguridad entre Intralase y Hansatome. Calvo y colaboradores⁶³⁰ publicaron resultados comparables entre ambos dispositivos en cuanto a AVcc, en un estudio contralateral a 36 meses de seguimiento; Moshirfar y colaboradores⁴³⁰ publicaron que el grupo Intralase mostró mejor recuperación de la AVcc en el total de las complicaciones que el grupo Hansatome, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a series comparativas entre FS200 y Hansatome, no existen publicados resultados de seguridad.

Las series comparativas entre Femto LDV y Hansatome como la de Zhang y colaboradores⁶⁶⁷ para el tratamiento de baja, moderada y alta miopía no publicaron pérdida de líneas de AVcc en ningún grupo al mes de seguimiento. Hashimoto y colaboradores⁶⁶⁸ no publicaron resultados de seguridad.

En cuanto a series comparativas entre las plataformas Intralase y FS200, Meidani y colaboradores⁶⁷⁰ en su serie para baja, moderada y alta miopía, publicaron que un 53.6% de los ojos ganó 1 o más líneas de AVcc en el grupo FS200, por encima del grupo Intralase que tuvo un 35.7%. Ninguno perdió líneas de visión. En nuestra serie el mayor porcentaje de ojos mantuvo las mismas líneas de visión en ambos grupos (47.3% vs 70.1%), aunque como en esta serie, FS200 es el que mayor ganancia de líneas mostró (20.5% vs 3.7%). Hay que señalar que esta serie incluyó pacientes a partir de AVcc preoperatoria de 0.8, mientras la nuestra ninguno por debajo de la unidad. Liu y colaboradores⁶⁶⁹ no publicaron resultados de seguridad.

En cuanto a las series comparativas entre las plataformas Femto LDV e Intralase, Tomita y colaboradores⁶⁷¹ en su estudio a tres meses para el tratamiento de baja, moderada y alta miopía, publicaron una AVcc preoperatoria que mostraba diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0.0002$), sin embargo al final del seguimiento estas diferencias no existían, alcanzando en ambos grupos una AVcc=20/12.5. Los índices de seguridad fueron de 1.07 versus 1.03 para Femto LDV e Intralase, respectivamente. Sus resultados son comparables a los nuestros, que aunque a los tres meses no mostraron diferencias significativas en cuanto a seguridad, el grupo Femto LDV se mostró, igualmente, superior en todos los parámetros al grupo Intralase. Los resultados que los mismos autores⁶⁷² presentaron un año más tarde para el tratamiento de miopía en más de 800 ojos, mostraron una AVcc comparable entre los grupos Femto LDV e Intralase (-0.19 ± 0.06 y -0.21 ± 0.06 LogMAR, respectivamente) y un índice de seguridad de 1.05 y 1.08, respectivamente, datos ligeramente superiores para Intralase. Ahn y colaboradores⁶²⁸ en su serie comparativa entre Intralase FS60, VisuMax y Femto LDV y un microqueratomo mecánico (M2), únicamente publicaron datos de AVcc postoperatoria, no existiendo diferencias significativas entre ningún grupo. Aunque desconocemos los rangos de tratamiento y si existían

diferencias preoperatorias significativas entre grupos, como en nuestra serie, el grupo Femto LDV se mostró superior frente a Intralase (1.1 ± 0.11 y 1.0 ± 0.17 , respectivamente).

Cuando analizamos a la refracción residual de nuestra serie, a los tres meses observamos que todos los grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas en la esfera frente al grupo FS200, que mostró una leve tendencia más miópica y mayor desviación estándar, aunque sin repercusión clínica al final del seguimiento. De hecho, el análisis de regresión entre EE preoperatorio y la refracción efectivamente corregida, mostró una mayor dispersión de datos en el grupo FS200, que se correspondería con esa mayor tendencia a la hipocorrección a lo largo de todo el rango de ametropía tratada. El cilindro residual, sin embargo, mostró los mejores resultados en este grupo, aunque sólo observamos diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo Intralase. Los resultados visuales y refractivos se han calculado en el total de la muestra, que tenía un rango de -0.75 a $-7.75D$. Sabemos que cuanto mayor refracción a corregir, menor es la predictibilidad^{304,610} del LASIK. El análisis de regresión mostró una fuerte correlación entre el grado de ametropía tratada y la efectivamente corregida, siendo similar en todo el rango de tratamiento de los cuatro grupos.

Nuestros resultados previos⁴⁸⁰ para baja, moderada y alta miopía (0 a $-11D$) y astigmatismo (o a $-4.75D$) con Intralase FS60, la esfera y el cilindro medio residual fue de -0.02 ± 0.3 y -0.1 ± 0.3 , comparables los hallazgos de esta tesis. Yu y colaboradores⁶⁵⁴ publicaron una esfera residual para Intralase iFS150 y FS60 de -0.30 ± 0.27 y -0.33 ± 0.26 , respectivamente y un cilindro residual de 0.15 ± 0.23 y 0.10 ± 0.19 , el EE residual no mostró diferencias significativas entre grupos, mientras el análisis de regresión mostró una fuerte correlación en ambos grupos ($R^2=0.99$ y $R^2=0.99$), datos que concuerdan con nuestros resultados. Alió y colaboradores⁶⁵⁵ no publicaron la esfera residual en su serie para alta miopía.

Respecto al láser FS200, Winkler von Mohrenfels y colaboradores⁶⁵⁶ publicaron un EE residual de -0.15 ± 0.16 a los 12 meses. Kymionis y colaboradores⁴³¹ publicaron un EE residual fue de $-0.03\pm 0.42D$ y el análisis de

regresión mostró una fuerte correlación entre la refracción tratada y la alcanzada ($R^2= 0.95$). Kanellopoulos y Asimelis⁶⁵⁹ publicaron a los 3 meses un EE residual de $-0.27\pm 0.09D$ y a los 12 meses $-0.39\pm 0.08D$ con un coeficiente de correlación entre el EE tratado y alcanzado de 0.99. En el estudio retrospectivo en alta miopía de los mismos autores⁶⁶⁰ el EE residual fue de $-0.25\pm 0.10D$ con un coeficiente de correlación entre el EE tratado y alcanzado de 0.95 a los 12 meses de seguimiento. Estos resultados son comparables a los hallados en nuestra serie.

Respecto a las series individuales del láser Femto LDV, Vygren y colaboradores⁶²³ publicaron un EE residual de $-0.05\pm 0.30D$, la esfera residual -0.02 ± 0.29 y el cilindro residual -0.07 ± 0.16 en baja, moderada y alta miopía. Pietila y colaboradores⁶⁶¹ no publicaron los resultados de refracción media residual, pero el coeficiente de correlación entre el EE tratado y alcanzado en el grupo miope fue de 0.98 en su estudio para baja, moderada y alta miopía. Tomita y colaboradores⁶⁶³ publicaron en baja, moderada y alta miopía una esfera residual de 0.10 ± 0.30 , el cilindro residual fue de -0.64 ± 0.20 y el EE residual fue de 0.07 ± 0.32 . El análisis de regresión mostró fuerte correlación entre el EE tratado y alcanzado ($R^2=1.0$). Ziaei y colaboradores⁶⁶⁴ publicaron en baja y moderada miopía una esfera, cilindro y EE residual fue de 0.01 ± 0.32 , -0.20 ± 0.26 y -0.08 ± 0.31 , respectivamente. Esto datos son comparables a los hallados en nuestra serie.

En cuanto a las series comparativas entre Intralase y Hansatome, Kezirian y Stonecipher⁴²⁰, en su serie para baja y moderada miopía, publicaron que el análisis de regresión mostró una correlación significativamente superior entre la refracción programada y la alcanzada en el grupo Intralase frente al grupo Carriazo-Barraquer ($p<0.05$), pero similar a la del grupo Hansatome. Tran y colaboradores⁶¹⁹ a las 10 semanas observaron un patrón más hipermetrópico en el grupo Hansatome frente a Intralase en cuanto a refracción manifiesta ($p=0.04$), aunque se trataba de una serie de sólo 18 ojos. Durrie y colaboradores⁴²¹ obtuvieron resultados refractivos significativamente superiores en los ojos tratados con láser de femtosegundo para baja y moderada miopía, encontrando diferencias significativas a favor del grupo Intralase en cuanto a astigmatismo

residual ($p < 0.01$) y EE residual ($p < 0.01$), con una tendencia más miópica y mayor desviación estándar en el grupo Hansatome. Los hallazgos de esta serie en cuanto a refracción residual, no los hemos observado en la nuestra entre estos dos grupos. Otras series^{446,440} no encontraron diferencias significativas entre Intralase y Hansatome en resultados refractivos, aunque sí un incremento significativamente mayor en la aberración esférica en el grupo mecánico^{446,629}. Medeiros y colaboradores⁴⁴¹ sí encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resultados refractivos, a favor del grupo Intralase (15Hz y 30Hz) frente a Moria M2 y Hansatome. Calvo y colaboradores⁶³⁰ publicaron resultados comparables entre ambos dispositivos en cuanto a refracción residual manifiesta en un estudio contralateral a 36 meses de seguimiento; Rosa y colaboradores⁶⁶⁵ encontraron resultados refractivos comparables entre ambos grupos, aunque no publicaron si existían diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a series comparativas entre Femto LDV y Hansatome, Hashimoto y colaboradores⁶⁶⁸ publicaron los resultados para baja y moderada miopía (hasta -6D) e hipermetropía (hasta +5D), el EE medio fue de -0.75D en el grupo femtosegundo y -0.5D en el grupo mecánico, pero no publicaron datos de desviación estándar ni si hubo significación estadística entre ambos grupos. Zhang y colaboradores⁶⁶⁷ no publicaron datos de esfera ni astigmatismo residuales.

Respecto a las series comparativas entre las plataformas FS200 e Intralase, Lui y colaboradores⁶⁶⁹ publicaron, a la semana, un EE manifiesto residual que no mostró diferencias significativas entre FS200 e Intralase (0.00 ± 0.48 y 0.11 ± 0.80 , respectivamente), aunque no es comparable a nuestra serie, ya que nuestros resultados son a 3 meses. Meidani y colaboradores⁶⁷⁰ publicaron a 6 meses un EE residual que no mostró diferencias significativas entre Intralase (0.05 ± 0.26) y FS200 (0.07 ± 0.24) ($p = 0.4$), y el análisis de regresión mostró una estrecha correlación entre refracción programada y alcanzada ($R^2 = 0.99$ en ambos grupos), como en nuestra serie.

Respecto a las series comparativas entre las plataformas Femto LDV e Intralase, Tomita y colaboradores⁶⁷¹ publicaron en su serie para baja-alta miopía

un EE residual de 0.17 ± 0.32 para Femto LDV y 0.11 ± 0.34 para Intralase, no mostrando diferencias significativas. Los resultados de la serie que un año más tarde presentaron los mismos autores en otra serie comparativa⁶⁷² arrojaron un EE residual de 0.09 ± 0.35 para Femto LDV y 0.07 ± 0.22 para Intralase. Los resultados refractivos de esta serie también son comparables a los de la nuestra, sin embargo, los autores no publicaron si hubo diferencias significativas entre los grupos.

En cuanto a predictibilidad, los cuatro grupos que hemos analizado mostraron excelentes resultados, tanto para $\pm 0.5D$, como para $\pm 1D$. Así, ninguno mostró menos del 96% de ojos con un EE residual entre $\pm 0.5D$, ni menos de un 98% entre $\pm 1D$, y aunque no se encontró significación estadística entre grupos, de nuevo, los grupos FS200 y Femto LDV arrojaron los mejores resultados, con un 98.2% y 100% de ojos entre $\pm 0.5D$ y $\pm 1D$, respectivamente.

Nuestros resultados⁴⁸⁰ previos en la serie para baja, moderada y alta miopía (0 a -11D) y astigmatismo (0 a -4.75D), el EE residual entre $\pm 0.5D$ del 93.6% de los ojos y entre $\pm 1D$ del 96.9%, óptimos resultados, aunque algo inferiores. Yu y colaboradores⁶⁵⁴ publicaron un 95% versus 90% de los ojos con un EE residual entre $\pm 0.5D$ en los láseres iFS150 y FS60, respectivamente, y un 96% versus 100% entre $\pm 1D$, respectivamente, aunque el rango de edad (21 a 57 años) y miopía (-0.75D a -10D) fue mayor que en nuestra serie. Alió y colaboradores⁶⁵⁵ publicaron los resultados para alta miopía (-6 a -12D) y astigmatismo (0 a -3D) observando un 84.3% y un 90.2% de los ojos entre $\pm 0.5D$ entre $\pm 1D$ de EE residual, resultados inferiores dado el rango de miopía tratado.

En cuanto a las series individuales del láser FS200, Winkler von Mohrenfels y colaboradores⁶⁵⁶, a los 12 meses observaron un 90% de los ojos entre $\pm 0.5D$ y un 100% entre $\pm 1D$ de EE residual. Lee y Lee⁶⁵⁷ publicaron sus resultados para baja-alta miopía (-1D y -11.88D) observando que un 84% de los ojos obtuvo un EE residual entre $\pm 0.5D$ y un 98% entre $\pm 1D$. Kymionis y colaboradores⁴³¹ publicaron sus resultados en baja y moderada miopía, observando que el 85% de los ojos obtuvo un EE residual entre $\pm 0.5D$ y el 100% entre $\pm 1D$. Kanellopoulos y Asimelis⁶⁵⁹ publicaron sus resultados para baja-alta miopía (EE -0.25D a -8D),

observando que a los 3 meses el 94.7% de los ojos obtuvo una predictibilidad entre $\pm 0.5D$ y un 98.4% entre $\pm 1D$, que descendió hasta 87.2% y 93.6% a los 12 meses, respectivamente. En otro estudio retrospectivo, los mismos autores⁶⁶⁰ publicaron sus resultados para alta miopía (-6D a -13D), observando que a los 3 y 12 meses el 89% y 94% de los ojos obtuvo EE residual entre $\pm 0.5D$, respectivamente, y un 95% y 100% entre $\pm 1D$, respectivamente. Los resultados de estas series fueron ligeramente inferiores a los nuestros, aunque hay que tener en cuenta el mayor rango de edad y de miopía tratada en casi todas ellas.

Respecto a las series individuales con el láser Femto LDV, Vygren y colaboradores⁶²³ publicaron sus primeros resultados para baja-alta miopía (-0.5D a -10.25D), observando que un 95.5% de ojos obtuvo un EE entre $\pm 0.5D$ y un 99.1% entre $\pm 1D$. Pietila y colaboradores⁶⁶¹ publicaron sus resultados para baja-alta miopía (248 ojos entre -0.25D a -10D) e hipermetropía (61 ojos entre 0 a +6D). El 97% de los ojos, incluyendo los dos grupos de ametropía tratada, obtuvieron un EE entre $\pm 0.5D$ y un 99.7% entre $\pm 1D$. Tomita y colaboradores⁶⁶³ publicaron sus resultados para baja-alta miopía, observando que un 94.1% obtuvo una EE residual entre $\pm 0.5D$ y un 98.9% entre $\pm 1D$. Ziaei y colaboradores⁶⁶⁴ publicaron sus resultados para baja-moderada miopía, observando que el EE residual se mostró entre $\pm 0.5D$ en el 95.2% de los ojos y entre $\pm 1D$ en el 100%. Todos los resultados publicados en estas series fueron óptimos, aunque algo inferiores a los de la nuestra, aunque igualmente, sus rango de edad y miopía tratada fueron mayores.

En cuanto a las series comparativas entre el láser Intralase y el microqueratomo Hansatome, Kezirian y Stonecipher⁴²⁰ publicaron resultados superiores en predictibilidad con el láser de femtosegundo en baja y moderada miopía, observando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la predictibilidad para EE residual entre $\pm 0.5D$, donde el grupo Intralase mostró mejores resultados (91%) frente a Carriazo-Barraquer (73%) y Hansatome (74%) ($p < 0.01$). La predictibilidad para $\pm 0.5D$ del grupo Hansatome fue superior en nuestra serie (98%). En la serie de Tran y colaboradores⁶¹⁹ para baja-moderada miopía (-1.25D a -4.12D), los autores no publicaron los resultados de predictibilidad de los grupos, aunque el análisis de regresión muestra un estrecha

correlación entre la ametropía programada y la alcanzada. Sin embargo, Durrie y colaboradores⁴²¹ publicaron sus resultados en baja-moderada miopía, no observando diferencias significativas entre grupos en cuanto a EE residual entre $\pm 0.5D$ a los tres meses, aunque el grupo Intralase mostró mayor porcentaje de ojos que el grupo Hansatome en este intervalo (90% frente a 78%). Chan y colaboradores⁴⁴⁰ encontraron resultados en baja-moderada miopía comparables en cuanto a predictibilidad entre ambos microqueratomos, así el 100% de los ojos se encontraban entre $\pm 1D$ a los 12 meses en ambos grupos, mientras que un 93% del grupo Intralase frente a un 90% de grupo Hansatome se encontraban entre $\pm 0.5D$ de EE residual. Sin embargo, en nuestra serie fue el grupo Hansatome el que mostró mayor predictibilidad frente al grupo Intralase, aunque sin diferencias significativas.

Respecto a las series comparativas entre Femto LDV y Hansatome, Zhang y colaboradores⁶⁶⁷ publicaron sus resultados de baja, moderada y alta miopía, que arrojaron un 87.5% vs 84.6% de ojos entre $\pm 0.5D$ de refracción residual en los grupos femtosegundo y mecánico, respectivamente. Aunque en nuestra serie observamos unos resultados de predictibilidad ligeramente superiores en ambos grupos, hay que tener en cuenta que estos resultados se publicaron al mes de la intervención; probablemente, un seguimiento hasta los tres meses habría mostrado resultados comparables a los nuestros. Hashimoto y colaboradores⁶⁶⁸ publicaron los resultados a tres meses para baja y moderada miopía (hasta $-6D$) e hipermetropía (hasta $+5D$), observando una predictibilidad para $\pm 1D$ del 97% en ambos grupos, aunque no publicaron los resultados para $\pm 0.5D$.

Respecto a las series comparativas entre los láseres Intralase y FS200, solo Meidani y colaboradores⁶⁷⁰ publicaron sus resultados de predictibilidad a 6 meses para baja, moderada y alta miopía, observando un EE residual entre $\pm 0.5D$ y $\pm 1D$, al igual que en nuestra serie, por encima del 92% y 99% en ambos grupos, respectivamente.

Respecto a las series comparativas entre los láseres Intralase y Femto LDV, únicamente Tomita y colaboradores⁶⁷¹ publicaron sus resultados de predictibilidad para baja-alta miopía que presentaban alguna opacidad corneal preoperatoria. En

cuanto a predictibilidad, el 94.9% del grupo Femto LDV frente al 91.7% del grupo Intralase se mantuvo entre $\pm 0.5D$ de EE residual, y el 98.3% frente al 100% entre $\pm 1D$. Sus resultados son comparables a los nuestros, que aunque a los tres meses no mostraron diferencias significativas en cuanto a predictibilidad, el grupo Femto LDV se mostró superior en todos los parámetros al grupo Intralase.

Por último, no observamos complicaciones graves intra ni postoperatorias en ninguno de los ojos evaluados en esta tesis.

Las mayoría de las series individuales que hemos revisado no comunicaron complicaciones graves intra ni postoperatorias^{431,480,659,660,662-664}, excepto Lee y Lee⁶⁵⁷, que reportaron dos casos (4%) de estrías del flap en la serie con el láser FS200. Vygren y colaboradores⁶²³ comunicaron complicaciones intraoperatorias en su primera serie con el láser Femto LDV: un 10.8% presentaron una leve descamación epitelial al final del procedimiento, un 3.9% tuvo un leve descentramiento, 1 ojo obtuvo un lentículo libre. En cuanto a complicaciones postoperatorias, 1 ojo presentó DLK leve, un 5.4% presentó microestrías a las 24h que se resolvieron sin pérdida de AVcc, 2 ojos presentaron endocrecimiento epitelial y 1 ojo presentó un leve edema central del flap. Pietila y colaboradores⁶²² comunicaron un 2.6% de lentículos libres, un 2% de descentramientos, y un 0.6% de defectos epiteliales en su primera serie con el láser Femto LDV al final del procedimiento, pero no tuvieron complicaciones postoperatorias. Los mismos autores⁶⁶¹ publicaron posteriormente otra serie con el láser Femto LDV y comunicaron complicaciones intraoperatorias como burbujas de gas en conjuntiva (2%), OBL en el margen del flap (2%), adherencia del borde del flap (1%) y sangrado (12%), pero no tuvieron complicaciones postoperatorias.

En cuanto a las series comparativas, tampoco se comunicaron complicaciones en la mayoría de las series revisadas^{421,619,669}, excepto Kezirian y Stonecipher⁴²⁰, que comunicaron una integridad epitelial en el 100% de los ojos en el grupo Intralase frente al 9.6% y 7.7% de pérdida epitelial en los grupos Carriazo-Barraquer ($p=0.001$) y Hansatome ($p=0.001$). Moshirfar y colaboradores⁴³⁰ publicaron sus resultados sobre seguridad en 1798 ojos intervenidos con Intralase FS60 o Hansatome zero-compression. El grupo

mecánico mostró mayor porcentaje de complicaciones intraoperatorias ($p=0.01$) que el grupo femtosegundo (defectos epiteliales y ojales) y también postoperatorias (dislocación del flap ($p=0.03$)), aunque el mayor porcentaje de DLK lo presentó el grupo femtosegundo, que mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0002$). El grupo Intralase mostró mejor recuperación de la AVcc en el total de las complicaciones que el grupo Hansatome, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Meidani y colaboradores⁶⁷⁰ comunicaron que en el grupo Intralase un ojo presentó microestrías del flap con astigmatismo y un paciente presentó TLSS hasta las cinco primeras semanas postoperatorias, mientras no hubo ninguna complicación en el grupo FS200. Tomita y colaboradores⁶⁷¹ comunicaron que no hubo complicaciones intra o postoperatorias en los grupos Intralase o Femto LDV, aunque se detectó salida de gas vertical en el 13.5% de los ojos del grupo Intralase que no afectó a los resultados visuales. Los mismos autores⁶⁷² presentaron, un año más tarde, sus resultados sobre la incidencia de DLK tras LASIK miópico en dos grupos tratados con Femto LDV o Intralase FS60. El grupo Intralase mostró mayor incidencia de DLK que el grupo Femto LDV (37.5% vs 8.1%), mostrando diferencias significativas cuando se compararon ambos grupos en estadio 1a y 1b a las 24h ($p<0.0001$).

En este subgrupo analizado en esta tesis, también se incluyeron las comparaciones de AVsc y AVcc en ambas notaciones, para valorar si detectaban las diferencias con la misma sensibilidad. Como ya hemos comentado, si en la AVcc preoperatoria las dos notaciones mostraron diferencias significativas entre los mismos grupos, observamos que en la AVsc postoperatoria, estas diferencias entre grupos fueron detectadas con mayor sensibilidad en notación decimal que en LogMAR; de hecho, en la revisión a las 24 horas, a las diferencias observadas entre FS200 y el resto de grupos, hay que añadir diferencias entre los grupos Femto LDV y Hansatome cuando se compararon en notación decimal, pero no en LogMAR. La posible razón de estas diferencias, con la misma población en edad y agudeza visual que en el subgrupo LASEK analizado en esta tesis, es la misma que ya hemos comentado anteriormente.

Una limitación de este estudio, aunque no afecta a las inferencias realizadas en él, es que no se incluyeron las mediciones de HOAs pre y postoperatorias que están descritas tras cirugía LASIK, tanto mecánico como con femtosegundo^{421,441,619}, y que con los tratamientos customizados se ven reducidas⁶⁷³. Todos los grupos incluidos fueron tratados con el mismo láser excimer, por lo que las posibles diferencias existentes en cuanto a las HOAs inducidas, si se hubieran observado, podrían ser imputables a los diferentes dispositivos con los que se tallaron los flaps.

Por un lado, se ha observado una menor inducción de aberración esférica y HOAs^{421,440,441} con los tallados de femtosegundo que con los mecánicos. Además, con las nuevas generaciones de láser de femtosegundo, y la disminución de los niveles de energía que desarrollan, la respuesta inflamatoria que se generaba en la zona adyacente al corte, por la necrosis celular, han alcanzado niveles comparables a los del microqueratomo mecánico, que ocasiona muerte celular por apoptosis y, por lo tanto, menor inflamación⁶⁷⁴. Pero los distintos dispositivos de femtosegundo también muestran diferencias entre sí; así, los que operan con mayor energía y menor tasa de repetición, ocasionan TLSS⁴²⁵, mayor daño en el tejido adyacente y hallazgos de queratocitos activados en la interfase⁴²⁶, mientras que aquellos que operan con una mayor tasa de repetición y menores niveles de energía, parece que podrían atenuar esos efectos, al inducir menor inflamación y muerte celular adyacente al área de fotodisrupción^{271,272}. Aunque el FS200 pertenece a esta última generación de láseres, sin embargo, en nuestra serie mostró un retardo inicial en la recuperación visual; si bien su fuerza de disección principal es el plasma generado, y no las burbujas de gas, estos láseres precisan de una menor distancia entre spots, lo que lo asimila al corte con microqueratomo, según estudios de microscopía confocal²⁷², que muestran una superficie ligeramente menos homogénea de la interfase que aquellos dispositivos que operan con niveles de alta energía, lo que podría afectar, teóricamente, a los resultados visuales. Sin embargo, hay que puntualizar que este retardo que hemos observado es autolimitado, al menos entre 1 y 7 días, y además, no lo hemos detectado en los grupos Femto LDV o Hansatome, que podrían haberse comportado, por esta razón, de igual forma.

A pesar de que el grupo FS200 es el que alcanzó mayor porcentaje de ojos en ganancia de líneas de AVcc y mejor AVsc al final del seguimiento, este retardo inicial de recuperación visual podría justificarse por una mayor inflamación estromal y/o edema del flap transitoria, aunque otra limitación del estudio es que no se realizó un control sistemático mediante OCT de todos los pacientes para valorar el grosor y homogeneidad del flap a lo largo de todo el seguimiento. Teniendo en cuenta que, cuando se talla un flap, existe una cierta desviación estándar sobre el grosor programado, el láser de femtosegundo ha mostrado una mayor predictibilidad respecto al corte con microqueratomo mecánico²⁷⁹. El láser de femtosegundo FS200, en estudios in vitro iniciales⁶⁷⁵, mantenía una desviación sobre el grosor del flap programado de $\pm 10 \mu\text{m}$, que en estudios posteriores in vivo oscilan entre $\pm 7.8 \mu\text{m}$ ⁶⁵⁷ y $\pm 13.9 \mu\text{m}$ ⁶⁷⁶. Sin embargo, en nuestra serie hemos encontrado una desviación de hasta $45 \mu\text{m}$ en algunos flaps medidos con OCT en sujetos aislados, a las 24h de la intervención (**FIGURA 14**).

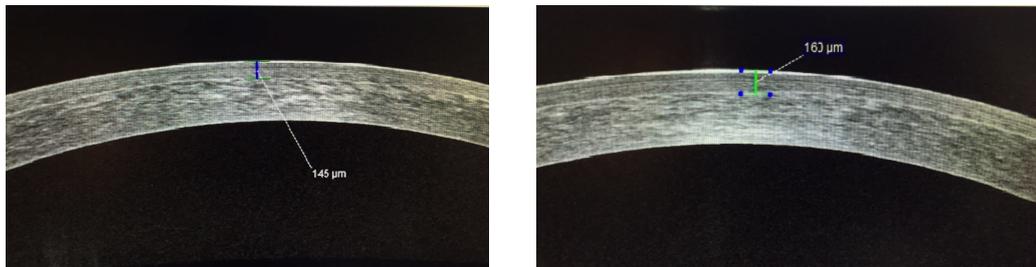


FIGURA 14. Imagen OCT de dos flaps a las 24h del postoperatorio obtenidos con láser FS200.

Sabemos que la porción estromal que queda incluida dentro del colgajo sufre algunos cambios tras el corte, tanto mecánico como con femtosegundo; así, se produce una hiperplasia epitelial⁶⁷⁷ y se observa una pérdida de la densidad celular estromal de forma permanente⁶⁷⁸, que es mayor que en el lecho estromal residual por debajo de la ablación. Esto podría generar, teóricamente, una degradación tisular, más haze y aberraciones ópticas en el flap, pero estudios comparativos randomizados⁶⁷⁸, han observado que esta reducción queratocitaria no tiene efectos sobre la visión o las propiedades ópticas de la córnea a largo plazo, independientemente del método de creación el flap (femtosegundo o

mecánico), por lo que tampoco se justifica, en base a este fenómeno, este retardo inicial de la recuperación visual que nosotros hemos observado.

En base a nuestros hallazgos concluimos que, tanto los láseres de femtosegundo, como el microqueratomo mecánico, son seguros, eficaces y predecibles para la cirugía LASIK, aunque hemos observado un leve retardo inicial en cuanto a recuperación visual en el grupo FS200, aunque con escasa repercusión a nivel clínico. Como en el subgrupo LASEK, algunos parámetros de medición, como son la refracción residual, la AVsc en notación decimal, los índices de eficacia y seguridad, y los cambios en líneas de AVcc, han mostrado mayor sensibilidad estadística para detectar las diferencias entre los distintos dispositivos de femtosegundo y mecánicos.

Por último, señalar que sería preciso diseñar específicamente estudios prospectivos comparativos entre estos dispositivos para observar la homogeneidad y el grosor de los flaps tras LASIK, determinar las causas del retardo en la recuperación visual transitoria inicial observada con el láser FS200, y cómo afectan las características de cada microqueratomo a las aberraciones ópticas y a la calidad visual.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1- El láser excimer Allegretto obtiene mejores resultados que los láseres excimer Esiris y Technolas en el tratamiento LASEK de la miopía en los siguientes parámetros estudiados:
 - AVsc y AVcc postoperatoria
 - Esfera y cilindro residual
 - Índice de Eficacia, aunque todos obtienen índices ≥ 0.90
 - Predictibilidad para un EE residual de $\pm 0.5D$

- 2- Aunque los tres láseres excimer muestran un alto Índice de Seguridad, en nuestro estudio el láser Technolas muestra un resultado inferior que Allegretto y Esiris

- 3- El láser de femtosegundo FS200:
 - Muestra un retardo inicial en la recuperación de la AVsc respecto a Intralase, Femto LDV y Hansatome en el tratamiento LASIK de la miopía, aunque no afecta a los resultados visuales finales, que son comparables entre los grupos estudiados

 - Obtiene una esfera residual más hipertrópica que los otros dispositivos estudiados y un mejor cilindro residual, aunque todos los grupos obtienen una refracción residual muy próxima a la emetropía

- 4- El láser de femtosegundo Femto LDV muestra un menor cambio entre líneas de AVcc pre y postoperatorias que los láseres FS200 e Intralase y el microqueratomo Hansatome

- 5- Tanto el Índice de Eficacia como el Índice de Seguridad se muestran superiores en los láseres de femtosegundo FS200 y Femto LDV que el láser Intralase y el microqueratomo Hansatome, aunque todos obtienen índices ≥ 0.95

- 6- En cirugía LASIK no se aprecian diferencias en cuanto a predictibilidad entre ninguno de los dispositivos estudiados en esta Tesis Doctoral, tanto para EE residual entre $\pm 1D$ como $\pm 0.5D$
- 7- Los Índice de Eficacia y Seguridad, la refracción residual, la AVsc en notación decimal, y los cambios en líneas de Avcc son los parámetros que mejor detectan las diferencias entre los láseres de femtosegundo estudiados
- 8- Los índices de Eficacia y Seguridad, el EE residual entre $\pm 0.5D$, la esfera residual, así como la AV en notación decimal, son los parámetros que mejor detectan las diferencias entre los láser excimer estudiados
- 9- La agudeza visual medida en notación decimal parece ser más sensible que la notación LogMAR para detectar las diferencias entre los láseres excimer en para cirugía LASEK y de femtosegundo para cirugía LASIK objetos de estudio de esta Tesis Doctoral

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Eydelman M, Hilmantel G, Tarver ME, Hofmeister EM, May J, Hammel K, Hays RD, Ferris F 3rd. Symptoms and Satisfaction of Patients in the Patient-Reported Outcomes With Laser In Situ Keratomileusis (PROWL) Studies. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Nov 23. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4587
2. Hamilton DR, Davidorf JM, Maloney RK. Anterior ciliary sclerotomy for treatment of presbyopia: a prospective controlled study. *Ophthalmology.* 2002;109(11):1970-7
3. Kleinmann G, Kim HJ, Yee RW. Scleral expansion procedure for the correction of presbyopia. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(3):1-12
4. Mathews S. Scleral expansion surgery does not restore accommodation in human presbyopia. *Ophthalmology.* 1999 May;106(5):873-7
5. Law RW, Li RT, Ng JS, Tang H, Yan Y, Lam DS. Refractive lensectomy in extreme myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2001 Dec;27(12):1899-900.
6. Fink AM, Gore C, Rosen ES. Refractive lensectomy for hyperopia. *Ophthalmology.* 2000 Aug;107(8):1540-8.
7. Smith RJ. Endophthalmitis following cataract extraction. *Br J Ophthalmol.* 1989 Jun;73(6):401
8. Javitt JC, Street DA, Tielsch JM, Wang Q, Kolb MM, Schien O, Sommer A, Bergner M, Steinberg EP. National outcomes of cataract extraction. Retinal detachment and endophthalmitis after outpatient cataract surgery. Cataract Patient Outcomes Research Team. *Ophthalmology.* 1994 Jan;101(1):100-5
9. Bukelman A, Hoffman P, Oliver M. Limited choroidal hemorrhage associated with extracapsular cataract extraction. *Arch Ophthalmol.* 1987 Mar;105(3):338-41
10. Garrana RM, Azar DT. Phakic intraocular lenses for correction of high myopia. *Int Ophthalmol Clin* 1999; 39 :45–57.
11. Allemann N, Chamon W, Tanaka HMMori ES, Campos M, Schor P, Baïkoff G. Myopic angle-supported intraocular lenses: two-year follow-up. *Ophthalmology* 2000 Aug;107(8):1549-54.
12. Alió JL, ed. Refractive surgery with phakic IOLs: Fundamentals and clinical practice. *Highlights of Ophthalmology* 2004
13. Maloney RK, Nguyen LH, John ME. Artisan phakic intraocular lens for myopia: short-term results of a prospective, multicenter study. *Ophthalmology.* 2002 Sep;109(9):1631-41.
14. Malecaze FJ, Hulin H, Bierer P, Fournié P, Grandjean H, Thalamos C, Güell JL. A randomized paired eye comparison of two techniques for treating moderately high myopia: LASIK and artisan phakic lens. *Ophthalmology.* 2002 Sep;109(9):1622-30.
15. Dick HB, Alió J, Bianchetti M, Budo C, Christiaans BJ, El-Danasoury MA, Güell JL, Krumeich J, Landesz M, Loureiro F, Luyten GP, Marinho A, Rahhal MS, Schwenn O, Spirig R, Thomann U, Venter J. Toric phakic intraocular lens: European multicenter study. *Ophthalmology.* 2003 Jan;110(1):150-62
16. Alió JL, Mulet ME, Shalaby AM. Artisan phakic iris claw intraocular lens for high primary and secondary hyperopia. *J Refract Surg.* 2002 Nov-Dec;18(6):697-707.
17. Uusitalo RJ, Aine E, Sen NH, Laatikainen L. Implantable contact lens for high myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2002 Jan;28(1):29-36
18. Arne JL, Lesueur LC. Phakic posterior chamber lenses for high myopia: functional and anatomical outcomes. *J Cataract Refract Surg.* 2000 Mar;26(3):369-74.
19. Shimizu K, Kamiya K, Igarashi A, Kobashi H. Long-Term Comparison of Posterior Chamber Phakic Intraocular Lens With and Without a Central Hole (Hole ICL and Conventional ICL) Implantation for Moderate to High Myopia and Myopic Astigmatism: Consort-Compliant Article. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(14):e3270.
20. Kohnen T, Kook D, Morral M, Güell JL. Phakic intraocular lenses. Part 2: Results and complications. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Dec;36(12):2168-94.
21. Mimouni F, Colin J, Koffi V, Bonnet P. Damage to the corneal endothelium from anterior chamber intraocular lenses in phakic myopic eyes. *Refract Corneal Surg.* 1991 Jul-Aug;7(4):277-81
22. Ruiz-Moreno JM, Alió JL, Pérez-Santonja JJ, de la Hoz F. Retinal detachment in phakic eyes with anterior chamber intraocular lenses to correct severe myopia. *Am J Ophthalmol.* 1999 Mar;127(3):270-5
23. Sekundo W, Schneider M, Tietjen A. Influence of incision parameters on astigmatism during implantation of phakic-6-mm-iris-claw intraocular lenses. *Ophthalmologie.* 2004 Mar;101(3):246-50
24. Zaldivar R, Davidorf JM, Oscherow S, Ricur G, Piezzi V. Combined posterior chamber phakic intraocular lens and laser in situ keratomileusis: bioptics for extreme myopia. *J Refract Surg.* 1999 May-Jun;15(3):299-308

25. Güell JL, Vázquez M, Gris O. Adjustable refractive surgery: 6-mm Artisan lens plus laser in situ keratomileusis for the correction of high myopia. *Ophthalmology*. 2001 May;108(5):945-52
26. Azar DT. Terminología, clasificación e historia de la cirugía refractiva. En: Damien Gatinel, Thanh Hoang-Xuan, Eds. *Cirugía Refractiva*. 2ª Ed. Elsevier Mosby; 2008: 1-1
27. Sakimoto T, Rosenblatt MI, Azar DT. Laser eye surgery for refractive errors. *Lancet*. 2006; 367:1432–1447
28. Sato T. Treatment of conical cornea (incisión of Descemet's membrane). *Acta Soc Jap* 1939; 43:544-55
29. Sato T, Akiyama R, Shibata H. A new surgical approach to myopia. *Am J Ophthalmol* 1953;36:823-29
30. Fyodorov SN, Durnev VV. Operation of dosaged dissection of corneal circular ligament in cases of myopia of mild degree. *Ann Ophthalmol* 1979; 11(12): 1885-1890
31. Waring GO, Lynn MJ, McDonnell PJ. Results of the Prospective Evaluation of Radial Keratotomy (PERK) study after ten years of surgery. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1298-308
32. Arrowsmith PN, Marks RG. Visual, refractive and keratometric results of radial keratotomy: five-year follow-up. *Arch Ophthalmol* 1989;107:506-11
33. Sawelson H, Marks RG. Ten-year refractive and visual results of radial keratotomy. *Ophthalmology* 1995;102:1892-901
34. Rowsey JJ, Fouraker BD. Corneal coupling principles. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36:29-38
35. Maloney WF, Sanders DR, Pearcy DE. Astigmatic keratotomy to correct pre-existing astigmatism in cataract patients. *J Cataract Refract Surg* 1990;16:297-304
36. Price FW, Grene RB, Marks RG, Gonzales JS. Astigmatism reduction clinical trial: a multicenter prospective evaluation of the predictability of arcuate keratotomy. Evaluation of surgical nomogram predictability. *Arch Ophthalmol* 1995;113:277-82
37. Neumann AC, Fyodorov SN, Sanders DR. Radial thermokeratoplasty for the correction of hiperopia. *Refract Corneal Surg* 1990; 6: 404-4012
38. Feldman ST, et al. Regression of effect following radial thermokeratoplasty in humans. *Refract Corneal Surg* 1989; 5: 288-291
39. Neumann AC, et al. Hyperopic thermokeratoplasty clinical evaluation. *J Cataract Refract Surg* 1991; 17:830-838
40. Koch DD, Kohnen T, McDonnell PJ, Menefee R, Berry M. Hyperopia correction by noncontact holmium:YAG laser thermal keratoplasty. U.S. phase IIA clinical study with 2-year follow-up. *Ophthalmology* 1997;104:1938-47
41. Durrie DS, Schumer DJ, Cavanaugh TB. Holmium:YAG laser thermokeratoplasty for hyperopia. *J Refract Corneal Surg* 1994;10:S277-S280
42. McDonald MB, Hersh PS, Manche EE, Maloney RK, Davidorf J, Sabry M; Conductive Keratoplasty United States Investigators Group. Conductive keratoplasty for the correction of low to moderate hyperopia: U.S. clinical trial. 1-year results on 355 eyes. *Ophthalmology* 2002;109:1978-89
43. Esquenazi S, He J, Kim DB, Bazan NG, Bui V, Bazan HE. Wound-healing response and refractive regression after conductive keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:480-6
44. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease—a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010;38(2):154–167
45. Barraquer JI. Autokeratoplasty with optical carving for the correction of myopia (keratomileusis). *An Med Espec* 1965;51:66-82
46. Ainslie D. The surgical correction of refractive errors by keratomileusis and keratophakia. *Ann Ophthalmol* 1976;8:349-367
47. Trouman RC, Swinger C. Refractive keratoplasty: keratophakia and keratomileusis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1978;76:329-339
48. Swinger CA, Barker BA. Prospective evaluation of myopic keratomileusis. *Ophthalmology* 1984; 91(7): 785-792
49. Barraquer JI. Keratomileusis for myopia and aphakia. *Ophthalmology* 1981;88:701-708
50. Swinger CA, Barraquer JI. Keratophakia and keratomileusis. Clinical results. *Ophthalmology* 1981;88:709-15
51. Friedlander MH, Rich LF, Werblin TP, Kaufman HE, Granet N. Keratophakia using preserved lenticules. *Ophthalmology* 1980;87:687-92
52. Werblin TP, Klyce SD. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. I. Lathing of corneal tissue. *Curr Eye Res* 1981;1:123-129
53. Werblin TP, Kaufman HE. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. II. Preliminary results in a non-human primate model. *Curr Eye Res* 1981;1:131-7

54. Kaufman HE. The correction of aphakia. XXXVI Edward Jackdon Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1980; 89(1):1-10
55. 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;99:1957-60
56. McDonald MB, Kaufman HE, Aquavella JV, Durrie DS, Hiles DA, Hunkeler JD, Keates RH, Morgan KS, Sanders DR. The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in adults. *Am J Ophthalmol* 1987;103:358-365
57. Morgan KS, McDonald MB, Hiles DA, Aquavella JV, Durrie DS, Hunkeler JD, Kaufman HE, Keates RH, Sanders DR. The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in children. *Am J Ophthalmol* 1987;103:366-374
58. Rapuano CJ, Sugar A, Koch DD, Agapitos PJ, Culbertson WW, de Luise VP, Huang D, Varley GA. Intrastromal corneal ring segments for low myopia: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2001 Oct;108(10):1922-8
59. Boxer Wachler BS, Christie JP, Chandra NS, Chou B, Korn T, Nepomuceno R. Intacs for keratoconus. *Ophthalmology*. 2003 May;110(5):1031-40.
60. Siganos CS, Kymionis GD, Kartakis N, Theodorakis MA, Astyrakakis N, Pallikaris IG. Management of keratoconus with Intacs. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jan;135(1):64-70
61. Kymionis GD, Siganos CS, Kounis G, Astyrakakis N, Kalyvianaki MI, Pallikaris IG. Management of post-LASIK corneal ectasia with Intacs inserts: one-year results. *Arch Ophthalmol*. 2003 Mar;121(3):322-6
62. Kymionis GD, Tsiklis NS, Pallikaris AI, Kounis G, Diakonis VF, Astyrakakis N, Siganos CS. Long-term follow-up of Intacs for post-LASIK corneal ectasia. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):1909-17
63. Alio JL, Mulet ME, Zapata LF, Vidal MT, DeRojas V, Javaloy J. Intracorneal inlay complicated by intrastromal epithelial opacification. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1441–1446
64. Mulet ME, Alio JL, Knorz MC. Hydrogel intracorneal inlays for the correction of hyperopia; outcomes and complications after 5 years of follow-up. *Ophthalmology* 2009; 116:1455–1460
65. Garza EB, Gomez S, Chayet A, Dishler J. One-year safety and efficacy results of a hydrogel inlay to improve near vision in patients with emmetropic presbyopia. *J Refract Surg*. 2013 Mar;29(3):166-72.
66. Binder PS. Refractive surgery-its current status and its future. *CLAO J* 1985; 91: 358-375
67. Lyle WA, Jin GJ. Initial results of automated lamellar keratoplasty for correction of myopia: one year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 1996;22:31-43
68. Casebeer JC, Slade SG, Dybbs A, Mahanti RL. Intraoperative pachometry during automated lamellar keratoplasty: a preliminary report. *Refract Corneal Surg* 1994; 10:41-44
69. Cogan DG. Corneal vascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1962;1:253-261
70. Piatigorsky J. Enigma of the abundant water-soluble cytoplasmic proteins of the cornea: the "refracton" hypothesis. *Cornea* 2001;20:853
71. Turss R, Stebitzch H. Significance of the aqueous humor and marginal loops vessels for the nutrition of the cornea. *Ver Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges*. 1972; 71:87-91
72. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001; 20:374–384
73. Rufer F, Schroder A, Erb C. White-to-white corneal diameter; normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea* 2005; 24:259–261
74. Patel S, Marshall J, Fitzke FW. Refractive index of the human corneal epithelium and stroma. *J Refract Surg* 1995;11:100–5
75. Del Monte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-98
76. Davanger M, Evensen A. Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. *Nature* 1971;229:560-1
77. Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea* 2000;19:417–420
78. Seiler T, Matallana M, Sendler S, Bende T. Does Bowman's layer determine the biomechanical properties of the cornea? *Refract. Corneal Surg*. 1992; 8, 139-142
79. Rodrigues MM, Waring III G, Hackett J. Cornea. In Jakobiec FA, ed. *Ocular Anatomy, Embryology, and Teratology*. Philadelphia: Harper & Row; 1982
80. Bron AJ. The architecture of the corneal stroma. *Br J Ophthalmol* 2001;85:379-83
81. 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; 24: 85-89

82. Muller LJ, Tels E, Vrensen GFJM. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol* 2001;85:437-43
83. 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;19:185
84. McLaren JW, Nau CB, Kitzmann AS, Bourne WM. Keratocyte density comparison of two confocal microscopes. *Eye Contact Lens* 2005;31:28
85. Castoro JA, Bettelheim FA. Water gradients across bovine cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:963-8
86. Wilson SE. Role of apoptosis in wound healing in the cornea. *Cornea* 2000;19:S7-12
87. Fini ME. Keratocyte and fibroblast phenotypes in the repairing cornea. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:529-551
88. Jester JV, Petroll WM, Cavanagh HD. Corneal stromal wound healing in refractive surgery: the role of myofibroblasts. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:311
89. Jester JV, Moller-Pedersen T, Huang J, Sax CM, Kays WT, Cavanagh HD, Petroll WM, Piatigorsky J. The cellular basis of corneal transparency: evidence for 'corneal crystallins'. *J Cell Sci* 1999; 112:613-622
90. Martola EL, Dohlman CH. Silicone oil in the anterior chamber of the eye. Effect on corneal hydration. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1963;41:75-79
91. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:779-782
92. Cristol SM, Edelhauser HF, Lynn MJ. A comparison of corneal stromal edema induced from the anterior or the posterior surface. *Refract Corneal Surg* 1992;8:224-9
93. Van Horn DL, Doughman DJ, Harris JE, et al. Ultrastructure of human organ-cultured cornea. *Arch Ophthalmol* 1975;93:275-7
94. Bettelheim FA, Plessy B. The hydration of proteoglycans of bovine cornea. *Biochem Biophys Acta* 1975;383:203-14
95. Gallagher B, Maurice DM. Striations of light scattering in the corneal stroma. *J Ultrastruc Res* 1977;61:100-14
96. Stiemke MM, Edelhauser HF, Geroski DH. The developing corneal endothelium: correlation of morphology, hydration and Na/K ATPase pump site density. *Curr Eye Res* 1991; 10: 145-156
97. Boettner EA, Wolter JR. Transmission of the Ocular Media. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1962;1:776
98. Friedenwald JS. Contribution to the theory and practice of tonometry. *Am J Ophthalmol.* 1937;20:985-1024
99. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe K. Strip extensometry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *J Biomech Eng* 1992;114:202-215
100. Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech* 1996;29:931-942
101. Ytteborg J. The effect of intraocular pressure on rigidity coefficient in the human eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1960;38:548-561
102. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the True Intraocular Pressure and Modulus of Elasticity of the Human Cornea in vivo. *Bull Math Biol* 1999;61:551-572
103. Elsheikh A, Wang D, Rama P, Campanelli M, Garway-Heath D. Experimental assessment of human corneal hysteresis. *Curr Eye Res.* 2008 Mar;33(3):205-13.
104. Ambrosio R Jr, Wilson S. LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications. *Semin Ophthalmol.* 2003;18:2-10
105. Buzard KA, Tuengler A, Febraro JL. Treatment of mild to moderate keratoconus with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1600-1609.
106. Maeda N, Klyce SD, Tano Y. Detection and classification of mild irregular astigmatism in patients with good visual acuity. *Surv Ophthalmol.* 1998;43(1):53-8
107. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, et al. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res.* 1999;69:475-481
108. Nesburn AB, Bahri S, Salz J, et al. Keratoconus detected by videokeratography in candidates for photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1995; 11:194-201
109. Ambrosio R Jr, Klyce SD, Wilson SE. Corneal topographic and pachymetric screening of keratorefractive patients. *J Refract Surg* 2003; 19:24-29
110. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998; 42:297-319
111. Amsler M. The "forme fruste" of keratoconus. *Wien Klin Wochenschr.* 1961;73:842-3

112. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5546–55
113. Randleman JB, Russell B, Ward MA, et al. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology*. 2003; 110:267–275
114. Chan CC, Hodge C, Sutton G. External analysis of the Randleman Ectasia Risk Factor Score System: a review of 36 cases of post LASIK ectasia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(4):335–40
115. Klein SR, Epstein RJ, Randleman JB, Stulting RD. Corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in patients without apparent preoperative risk factors. *Cornea*. 2006;25(4):388–403
116. Amoils SP, Deist MB, Gous P, Amoils PM. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis for less than -4.0 to -7.0 diopters of myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26(7):967–77
117. Ambrosio R, Jr., Dawson DG, Salomao M, Guerra FP, Caiado AL, Belin MW. Corneal Ectasia after LASIK despite low preoperative risk: tomographic and biomechanical findings in the unoperated, stable, fellow eye. *J Refract Surg* 2010:1–6
118. Tabbara KF, Kotb AA. Risk factors for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1618–22
119. Wilson SE, Lin DT, Klyce SD, Reidy JJ, Insler MS. Topographic changes in contact lens-induced corneal warpage. *Ophthalmology*.1990;97(6):734–44
120. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JI, Elashoff J. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(7):610–6
121. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44:367-408
122. Alsbirk PH. Corneal thickness. II. Environmental and genetic factors. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1978;56:105-13
123. Toh T, Liew SH, MacKinnon JR, et al. Central corneal thickness is highly heritable: the twin eye studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3718-22
124. Zheng Y, Ge J, Huang G, et al. Heritability of central corneal thickness in Chinese: The Guangzhou Twin Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008
125. Landers JA, Hewitt AW, Dimasi DP, et al. Heritability of Central Corneal Thickness in Nuclear Families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009
126. Aghaian E, Choe JE, Lin S, et al. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology* 2004;111:2211-9
127. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, et al. Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol* 2003;121:240-4
128. Torres RJ, Jones E, Edmunds B, et al. Central Corneal Thickness in Northwestern American Indians/Alaskan Natives and Comparison with White and African-American Persons. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(5):747-51
129. Landers JA, Billing KJ, Mills RA, et al. Central corneal thickness of indigenous Australians within Central Australia. *Am J Ophthalmol* 2007;143:360-2
130. Durkin SR, Tan EW, Casson RJ, et al. Central corneal thickness among Aboriginal people attending eye clinics in remote South Australia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:728-32
131. Segev F, Heon E, Cole WG, et al. Structural abnormalities of the cornea and lid resulting from collagen V mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:565-73
132. Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, et al. Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. *Am J Hum Genet* 1990;46:293-307
133. Malfait F, Coucke P, Symoens S, et al. The molecular basis of classic Ehlers-Danlos syndrome: a comprehensive study of biochemical and molecular findings in 48 unrelated patients. *Hum Mutat* 2005;25:28-37
134. Asai-Coakwell M, Backhouse C, Casey RJ, et al. Reduced human and murine corneal thickness in an Axenfeld-Rieger syndrome subtype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4905-9
135. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20
136. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114:3-9
137. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and visual function abnormalities in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 2003;135:131-7

138. Cho P, Lam C. Factors affecting the central corneal thickness of Hong Kong-Chinese. *Curr Eye Res.* 1999;18:368–74
139. Li P, Hu Y, Xu Q, Zhang G, Mai C. Central corneal thickness in adult Chinese. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006;26:141–4
140. Chen MJ, Liu YT, Tsai CC, Chen YC, Chou CK, Lee SM. Relationship between central corneal thickness, refractive error, corneal curvature, anterior chamber depth and axial length. *J Chin Med Assoc.* 2009;72:133–7.
141. Pedersen L, Hjortdal J, Ehlers N. Central corneal thickness in high myopia. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83: 539–42
142. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293–322.)
143. Sawagushi S, Twining SS, Yue BYJT, et al. Alpha-1 proteinase inhibitor levels in keratoconus. *Exp Eye Res.* 1990;50:549–554
144. Wilson SE, Kim W-J. Keratocyte apoptosis: implications on corneal wound healing, tissue organization, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:220–226
145. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(7):3026–31
146. Fontes BM, Ambrosio R, Jr., Salomao M, Velarde GC, Nose W. Biomechanical and tomographic analysis of unilateral keratoconus. *J Refract Surg* 2010, 26(9):677–681
147. Fontes BM, Ambrosio R Jr, Jardim D, Velarde GC, Nose W. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. *Ophthalmology.* 2010;117(4):673–9
148. Rasheed K, Rabinowitz YS, Remba D, Remba MJ. Interobserver and intraobserver reliability of a classification scheme for corneal topographic patterns. *Br J Ophthalmol.* 1998 Dec;82(12):1401-6.
149. Wilson SE, Lin DT, Klyce SD. Corneal topography of keratoconus. *Cornea* 1991; 10: 2-8
150. Rabinowitz YS: Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg* 1995;11:371-379
151. Jonsson M, Behndig A. Pachymetric evaluation prior to laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:701–706
152. Taneri S, Zieske JD, Azar DT. Evolution, techniques, clinical outcomes and pathophysiology of LASEK: review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2004;49:576–602.
153. Netto MV, Wilson SE. Indications for excimer laser surface ablation. *J Refract Surg* 2005;21:734-41
154. Guirao A. Theoretical elastic response of the cornea to refractive surgery: risk factors for keratectasia. *J Refract Surg* 2005;21:176-85
155. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 1998;14(3):312–8
156. Randleman JB. Post-laser in situ keratomileusis ectasia: current understanding and future directions. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(4):406-412
157. 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 II: quantifying population risk. *J Refract Surg* 2006;22(9):861-870
158. Condon PI, O’Keefe M, Binder PS. Long-term results of laser in situ keratomileusis for high myopia: risk for ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(4):583–90
159. Randleman JB, Stulting RD. Ectasia after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology.* 2007;114(2):396
160. Ambrosio R Jr, Wilson SE. Complications of laser in situ keratomileusis: etiology, prevention, and treatment. *J Refract Surg.* 2001;17(3):350–79
161. Ambrosio R Jr, Belin MW. Imaging of the cornea: topography vs tomography. *J Refract Surg.* 2010;26(11):847–9.
162. Maguire LJ, Bourne WM. Corneal topography of early keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(2):107–12
163. Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2290–2299
164. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1327–1335; errata, 2000; 26:480
165. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984 Dec;25(12):1426-35.

166. Ambrosio R Jr, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg*. 2008;24(4): 396–407
167. Rosenfeld SI. Evaluation and management of post-LASIK dry eye syndrome. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(3):191–9
168. Shtein RM. Post-LASIK dry eye. *Expert Rev Ophthalmol*. 2011;6(5):575–82
169. Ambrósio R Jr, Nogueira LP, Caldas DL, Fontes BM, Luz A, Cazal JO, Alves MR, Belin MW. Evaluation of corneal shape and biomechanics before LASIK. *Int Ophthalmol Clin*. 2011 Spring;51(2):11-38.
170. Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG. *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*. Thorofare, NJ, Slack Inc, 1996
171. Corbett MC, Prydal JI, Verma S, et al. An in vivo investigation of the structures responsible for corneal haze after PRK, and their effect on visual function. *Ophthalmology* 1996;103:1366–80.
172. Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD . Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology*. 2008; 115:37-50
173. Randleman JB, Trattler WB, Stulting RD: Validation of the Ectasia Risk Score System for preoperative laser in situ keratomileusis screening. *Am J Ophthalmol* 2008, 145(5):813–818
174. Schmack I, Dawson DG, McCarey BE, Waring GO 3rd, Grossniklaus HE, Edelhauser HF. Cohesive tensile strength of human LASIK wounds with histologic, ultrastructural, and clinical correlations. *J Refract Surg* 2005;21(5):433–445
175. Santhiago MR, Smadja D, Gomes BF, Mello GR, Monteiro ML, Wilson SE, Randleman JB. Association between the percent tissue altered and post-laser in situ keratomileusis ectasia in eyes with normal preoperative topography. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jul;158:87-95
176. Dupps WJ, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res* 2006;83:709-20.
177. Santhiago MR, Wilson SE, Hallahan KM et al. Changes in custom biomechanical variables after femtosecond laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jun;40:918-28
178. Santhiago MR, Smadja D, Wilson SE, Krueger RR, Monteiro ML, Randleman JB. Role of Percent Tissue Altered (PTA) on post-LASIK ectasia in eyes with suspicious topography. *J Refract Surg*. 2015;31(4):258-265
179. Maiman TH. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature*. 1960;187:493-494
180. Palanker DV, Blumenkranz MS, Marmor MF. Fifty years of ophthalmic laser therapy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1613-9
181. Azar DT. Láseres excímeros. En: Azar D.T, Gatinel D, Hoang-Xuang T. Eds. *Cirurgia refractiva*. 2ª Ed. Elsevier Mosby.2008: 157-163
182. Krueger, RR, Trokel SL, Schubert HD. Interaction of ultraviolet laser light with the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1455-64
183. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 710–15
184. Puliafito CA, Stern D, Krueger RR, Mandel ER. Highspeed photography of excimer laser ablation of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1255-9
185. Pellin MJ, Williams GA, Young CE, Gruen DM, Peters MA. Endoexcimer laser intraocular ablative photodecomposition. *Am J Ophthalmol* 1985;99:483-4
186. Marshall J, Sliney DH. Endoexcimer laser intraocular ablative photodecomposition. *Am J Ophthalmol* 1986;101:130-1
187. Marsahll J, Trokel S, Rothery S. Photoablation reprofiling of the cornea using an excimer laser photorefractive keratectomy. *Lasers Ophtahlmol* 1986; 1: 21-48
188. McDonald MB, Kaufman HE, Franzt JM. Excimer laser ablation in a human eye. *Arch Ophthalmol* 1989; 107(5): 641-642
189. McDonald MB, Liu JC, Byrd TJ, Abdelmegeed M, Andrade HA, Klyce SD, Varnell R, Munnerlyn CR, Clapham TN, Kaufman HE. Central photorefractive keratectomy for myopia. Partially sighted and normally sighted eyes. *Ophthalmology* 1991; 98:1327-37
190. Seiler T, Wollensak J. Myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser. One-year follow-up. *Ophthalmology* 1991;98:1156-63
191. Seiler T, Kriegerowski M, Schnoy N, Bende T. Ablation rate of human corneal epithelium and Bowman's layer with the excimer laser (193 nm). *Refract Corneal Surg* 1990; 6: 99-102
192. Krueger R, Saedy NF, McDonnell PJ. Clinical analysis of steep central islands after excimer laser photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:377-81

193. Assouline M, Moossavi J, Muller-Steinvach, et al. PMMA model of steep central islands induced by excimer laser photorefractive surgery. *Surv Ophthalmol* 1997;42(1): S35-S51
194. Gobbi PG, Carones F, Brancato R, Carena M, Fortini A, Scagliotti F, Morico A, Venturi E. Automatic eye tracker for excimer laser photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1995;11:S337-42
195. Porter J, Yoon G, MacRae S, Pan G, Twietmeyer T, Cox IG, Williams DR. Surgeon offsets and dynamic eye movements in laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005;31: 2058-66
196. Pallikaris K, McDonald MB, Siganos D, Klonos G, Detorakis S, Frey R, Downes R, Gauthier CA. Tracker-assisted photorefractive keratectomy for myopia of -1 to -6 diopters. *J Refract Surg* 1996;12:240-7
197. Boyd BJ. Entendiendo los laser refractivos. En: Boyd BJ, Agarwal S, Agarwal A, Agarwal A. eds. LASIK: presente y futuro. Panama: Highlights of Ophthalmology 2001:1-8
198. Huang D, Arif M. Spot size and quality of scanning laser correction of higher-order wavefront aberrations. *J Cataract Refract Surg* 2002. 28(3): 407-416
199. Pettit GH. The Alcon/Summit/Autonomous perspective on fixed vs. variable spot ablation. *J Refract Surg* 2001;17:S592-S593
- 200- Munnerlyn C, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratectomy: a tecnic for laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998; 14(1): 46-52
- 201-Garty DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Photorefractive keratectomy with an argon fluoride excimer laser: a clinical study. *Refract Corneal Surg* 1991;7:420-35.
- 202- Kremer I, Kaplan A, Novikov I, Blumenthal M. Patterns of late corneal scarring after photorefractive keratectomy in high and severe myopia. *Ophthalmology* 1999;106:467-73.
- 203-Fan-Paul NI, Li J, Miller JS, Florakis GJ. Night vision disturbances after corneal refractive surgery. *Surv Ophthalmol* 2002;47:533-46
- 204-Garty DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Excimer laser photorefractive keratectomy. 18-month follow-up. *Ophthalmology* 1992;99:1209-19
- 205-Hersh PS, Shah SI, Geiger D, Holladay JT. Corneal optical irregularity after excimer laser photorefractive keratectomy. The Summit Photorefractive Keratectomy Topography Study Group. *J Cataract Refract Surg*. 1996 Mar;22(2):197-204.
- 206-Roberts C. The cornea is not a piece of plastic. *J Refract Surg* 2000; 16:407-413
- 207- Hong X, Thibos LN. Longitudinal evaluation of optical aberrations following laser in situ keratomileusis surgery. *J Refract Surg* 2000; 16:S647-S650
- 208-Holladay JT, Lynn M, Waring GO III, et al. The relationship of visual acuity, refractive error, and pupil size after radial keratotomy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 70-76
- 209-Schwiegerling J, Snyder RW. Corneal ablation patterns to correct for spherical aberration in photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:214-221
- 210-Holladay JT, Janes JA. Topographic changes in corneal asphericity and effective optical zone after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2002 Jun;28(6):942-7.
- 211-Hemenger RP, Tomlinson A, Caroline PJ. Role of spherical aberration in contrast sensitivity loss with radial keratotomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:1997-2001
- 212-Schwiegerling J, Greivenkamp JE, Miller JM, et al. Optical modeling of radial keratotomy incision patterns. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:808 - 817
- 213- Martinez CE, Applegate RA, Howland HC, et al. Changes in corneal aberration structure after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(3):S933
- 214- Kim HM, Jung HR. Multizone photorefractive keratectomy for myopia of 9 to 14 diopters. *J Refract Surg* 1995; 11(3 Suppl): S293-7
- 215- Rajendran B, Janakiraman P. Multizone photorefractive keratectomy for myopia of 8 to 23 diopters. *J Refract Surg* 1995; 11(3 Suppl): S298-301
- 216- Williams DK. "Multizone photorefractive keratectomy for high and very high myopia: long-term results." *J Cataract Refract Surg* 1997; 23(7): 1034-41
- 217- Zato MA, A. Matilla, et al. "Multizone versus monozone in the treatment of high and moderate myopia with an excimer laser." *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27(5 Suppl): S466-70
- 218- Brancato R, Carones F, et al. Hyperopia correction using an erodible mask excimer laser delivery system coupled to an axicon: preliminary results. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7(3): 203-10

- 219- Danjoux JP, Kalski RS, et al. Excimer laser photorefractive keratectomy for hyperopia. *J Refract Surg* 1997; 13(4): 349-55
- 220- Mastropasqua L, Toto L, Zuppari E, Nubile M, Carpineto P, Di Nicola M, Ballone E. Photorefractive keratectomy with aspheric profile of ablation versus conventional photorefractive keratectomy for myopia correction: six-month controlled clinical trial. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Jan;32(1):109-16
- 221- Fares U, Suleman H, Al-Aqaba MA, Otri AM, Said DG, Dua HS. Efficacy, predictability, and safety of wavefront-guided refractive laser treatment: metaanalysis. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Aug;37(8):1465-75.
- 222- Kanjani N, Jacob S, et al. Wavefront- and topography-guided ablation in myopic eyes using Zyoptix. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30(2): 398-402
- 223- Kim A, Chuck RS. Wavefront-guided customized corneal ablation. *Curr Opin Ophthalmol* 2008 Jul;19(4):314-20.
- 224- Schallhorn SC, Farjo AA, Huang D, Boxer Wachler BS, Trattler WB, Tanzer DJ, Majmudar PA, Sugar A. Wavefront-guided LASIK for the correction of primary myopia and astigmatism a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008 Jul;115(7):1249-61.
- 225- Lin DT, Holland S, Rocha KM, Krueger RR. Method for optimizing topography-guided ablation of highly aberrated eyes with the ALLEGRETTO WAVE excimer laser. *J Refract Surg*. 2008;24(4):S439-S445
- 226- Kanellopoulos AJ. Topography-guided custom retreatments in 27 symptomatic eyes. *J Refract Surg*. 2005;21:S513-S518.
- 227- Chen X, Stojanovic A, Zhou W, et al. Transepithelial, topography-guided ablation in the treatment of visual disturbances in LASIK flap or interface complications. *J Refract Surg*. 2011;28:120-126.
- 228- Ohno K. Customized photorefractive keratectomy for the correction of regular and irregular astigmatism after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2011;30:S41-S44
- 229- Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2007;26:891-895
- 230- Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, et al. Simultaneous topography guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:748-755
- 231- Krueger RR. Corneal topography vs. ocular wavefront sensing in the retreatment of highly aberrated post surgical eyes: guest editorial. *J Refract Surg*. 2006;22:328-330
- 232- Lin DT, Holland S, Tan JC, Moloney G. Clinical results of topography-based customized ablations in highly aberrated eyes and keratoconus/ectasia with cross-linking. *J Refract Surg*. 2012 Nov;28:S841-8.
- 233- Mrochen M, Donitzky C, Wüllner C, Löffler J. Wavefront-optimized ablation profiles: theoretical background. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Apr;30(4):775-85.
- 234- Mrochen M, Seiler T. Influence of corneal curvature on calculation of ablation patterns used in photorefractive laser surgery. *J Refract Surg* 2001; 17:S584-S587
- 235- Marcos S, Cano D, Barbero S. Increase in corneal asphericity after standard laser in situ keratomileusis for myopia is not inherent to the Munnerlyn algorithm. *J Refract Surg* 2003; 19:S592-S596
- 236- Kohnen T, Bühren J, Kuhne 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; 111:2175-2185
- 237- Caster AI, Hoff JL, Ruiz R. Conventional vs wavefront-guided LASIK using the LADARVision4000 excimer laser. *J Refract Surg* 2005; 21:S786-S791
- 238- Koller T, Iseli HP, Hafezi F, et al. Q-factor customized ablation profile for the correction of myopic astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:S84-S89
- 239- Stonecipher KG, Kezirian GM. Wavefront-optimized versus wavefront-guided LASIK for myopic astigmatism with the Allegretto Wave: three-month results of a prospective FDA trial. *J Refract Surg*. 2008;24(4):S424-430
- 240- Kim TI, Yang S-J, Tchah H. Bilateral comparison of wavefront-guided versus conventional laser in situ keratomileusis with Bausch and Lomb Zyoptix. *J Refract Surg* 2004; 20:432-438
- 241- Padmanabhan P, Mrochen M, Basuthkar S, Viswanathan D, Joseph R. Wavefront-guided versus wavefront-optimized laser in situ keratomileusis: contralateral comparative study. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Mar;34(3):389-97.
- 242- Wilson SE, Liu JJ, Mohan RR. Stromal-epithelial interactions in the cornea. *Prog Retinal Eye Res* 1999;18:293-309
- 243- Mohan RR, Hutcheon AEK, Choi R, et al. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res*. 2003;76:71-87
- 244- Muller LJ, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2557-2567

- 245- Watsky MA. Keratocyte gap junctional communication in normal and wounded rabbit corneas and human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2568–2276
- 246- Wilson SE, Pedroza L, Beuerman R, Hill JM. Herpes simplex virus type-1 infection of corneal epithelial cells induces apoptosis of the underlying keratocytes. *Exp Eye Res* 1997;64:775–9
- 247- Zieske JD, Guimaraes SR, Hutcheon AE. Kinetics of keratocyte proliferation in response to epithelial debridement. *Exp Eye Res* 2001;72:33–39
- 248- Rajan MS, Waters W, Patmore A, Marshall J. In vitro human corneal model to investigate stromal epithelial interactions following refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:1789-801
- 249- Kim WJ, Mohan RR, Wilson SE. Effect of PDGF, IL-1 alpha, and BMP2/4 on corneal fibroblast chemotaxis: expression of the platelet-derived growth factor system in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40: 1364–1372
- 250- O'Brien T, Li Q, Ashraf MF, Matteson DM, Stark WJ, Chan CC. Inflammatory response in the early stages of wound healing after excimer laser keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1470–1474
- 251- 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;77:581-92
- 252- 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;45:1109-16
- 253- Wilson SE, Netto M, Ambrosio R Jr. Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136(3):530–536.
- 254- Dawson DG, Edelhauser HF, Grossniklaus HE. Long-term histopathologic findings in human corneal wounds after refractive surgical procedures. *Am J Ophthalmol* 2005;139:168-178
- 255- Moller-Pedersen T. Keratocyte reflectivity and corneal haze. *Exp Eye Res* 2004;78:553-60
- 256- Moller-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;107:1235-45
- 257- Stern D, Schoenlein RW, Puliafito CA, Dobi ET, Birngruber R, Fujimoto JG. Corneal ablation by nanosecond, picosecond, and femtosecond lasers at 532 and 625 nm. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107:587–592
- 258- Kurtz RM, Liu X, Elner VM, Squier J A; Du D; Mourou G A. Photodisruption in the human cornea as a function of laser pulse width. *J Refract Surg*. 1997;13:653-8
- 259-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;34:417-23
- 260- Kurtz RM, Horvath C, Liu HH, Krueger RR, Juhasz T. Lamellar refractive surgery with scanned intrastromal picosecond and femtosecond laser pulses in animal eyes. *J Refract Surg*. 1998;14(5):541-8.
- 261- Srinivasan S, Herzig S. Sub-epithelial gas breakthrough during femtosecond laser flap creation for LASIK . *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1373
- 262- Ide T, Kymionis GD, Goldman DA, Yoo SH, O'Brien TP. Subconjunctival gas bubble Formation during LASIK flap creation using femtosecond laser. *J Refract Surg*. 2008 Oct;24(8):850-1
- 263- Lifshitz T, Levy J, Klemperer I, Levinger S. Anterior chamber gas bubbles after corneal flap creation with a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:2227–2229
- 264- Utine CA, Altunsoy M, Basar D. Visante anterior segment OCT in a patient with gas bubbles in the anterior chamber after femtosecond laser corneal flap formation. *Int Ophthalmol* 2010;30:81– 4
- 265-Hurmeric V, Yoo SH, Fishler J, et al. In vivo structural characteristics of the femtosecond LASIK-induced opaque bubble layers with ultrahigh-resolution SD-OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41(Suppl):S109 –13
- 266- Ratkay-Traub I, Juhasz T, Horvath C, et al. Ultra-short pulse (femtosecond) laser surgery: initial use in LASIK flap creation. *Ophthalmol Clin North Am*. 2001;14(2):347-355
- 267- Schanzlin DJ, Asbell PA, Burris TE, Durrie DS. The intrastromal corneal ring segments: phase II results for the correction of myopia. *Ophthalmology*. 1997;104(7):1067-1078
- 268- Abbey A, Ide T, Kymionis GD, Yoo SH Femtosecond laser-assisted astigmatic keratotomy in naturally occurring high astigmatism. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(12):1566-1569
- 269- Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new refractive surgery technique and clinical outcomes. *Eye Vis (Lond)*. 2014 Oct 16;1:3

- 270- Lubat schowski H. Overview of commercially available femtosecond lasers in refractive surgery. *J Refract Surg* 2008; 24:S102–S107
- 271- de Medeiros FW, Kaur H, Agrawal V, Chaurasia SS, Hammel J, Dupps WJ Jr, Wilson SE. Effect of femtosecond laser energy level on corneal stromal cell death and inflammation. *J Refract Surg* 2009; 25:869–874
- 272- Riau AK, Liu YC, Lwin NC, Ang HP, Tan NY, Yam GH, Tan DT, Mehta JS. 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
- 273- Netto MV, Mohan RR, Medeiros FW, Dupps WJ Jr, Sinha S, Krueger RR, Stapleton WM, Rayborn M, Suto C, Wilson SE. Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comparison of stromal wound healing and inflammation. *J Refract Surg* 2007; 23:667–676
- 274- Arbelaez MC. NidekMK2000 microkeratome clinical evaluation. *J Refract Surg* 2002; 18:S357–S360
- 275- Ucakhan O O. Corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using the Summit Krumeich-Barraquer microkeratome. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:798–804
- 276- Shemesh G, Dotan G, Lipshitz I. Predictability of corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using three different microkeratomes. *J Refract Surg* 2002; 18:S347–S351
- 277- Kim JH, Lee D, Rhee K-I. Flap thickness reproducibility in laser in situ keratomileusis with a femtosecond laser: optical coherence tomography measurement. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:132–136
- 278- Sutton G, Hodge C. Accuracy and precision of LASIK flap thickness using the IntraLase femtosecond laser in 1000 consecutive cases. *J Refract Surg* 2008; 24:802–806
- 279- Farjo AA, Sugar A, Schallhorn SC, Majmudar PA, Tanzer DJ, Trattler WB, Cason JB, Donaldson KE, Kymionis GD. Femtosecond lasers for LASIK flap creation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2013 Mar; 120(3): e5-e20
- 280- Patel S, Alio JL, Amparo F, et al. The influence of age on the refractive index of the human corneal stroma resected using a mechanical microkeratome. *Cornea* 2011; 30:1353-1357
- 281- Amparo F, Patel S, Alio JL, et al. Relationship between patient age and refractive index of the corneal stroma during refractive surgery assisted by femtosecond laser flap creation. *Cornea* 2012; 31:751-755
- 282- Singh D. Photorefractive keratectomy in pediatric patients. *J Cataract Refract Surg*. 1995 Nov;21(6):630-2.
- 283- Astle WF, Fawcett SL, Huang PT, Alewenah O, Ingram A. Longterm outcomes of photorefractive keratectomy and laser assisted subepithelial keratectomy in children. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:411–416
- 284- Agarwal A, Agarwal A, Agarwal T, Siraj AA, Narang P, Narang S. Results of pediatric laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:684–689
- 285- Nano HD Jr, Muzzin S, Irigaray F. Excimer laser photorefractive keratectomy in pediatric patients. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:736–739
- 286- Ghanem RC, de la Cruz J, Tobaigy FM, et al. LASIK in the presbyopic age group: safety, efficacy, and predictability in 40- to 69-year-old patients. *Ophthalmology* 2007; 114:1303-1310
- 287- Luger MH, Ewering T, Arba-Mosquera S. Influence of patient age on high myopic correction in corneal laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:204-210.
- 288- Rao SN, Chuck RS, Chang AH, LaBree L, McDonnell PJ. Effect of age on the refractive outcome of myopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 543–546
- 289- Roberts C. Biomechanical customization: the next generation of laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:2-5.
- 290- Dougherty PJ, Wellish KL, Maloney RK. Excimer ablation rate and corneal hydration. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:169–176.
- 291- Kim WS, Jo JM. Corneal hydration affects ablation during laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001; 20:394–397
- 292- Oshika T, Klyce SD, Smolek MK, McDonald MB. Corneal hydration and central islands after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1575–1580
- 293- Camellin M. Laser epithelial keratomileusis with mitomycin C: indications and limits. *J Refract Surg* 2004; 20:S693–S698
- 294- Carones F, Vigo L, Scandola E, Vacchini L. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:2088–2095
- 295- MacLeod, D.I.A., Chen, B., Crognale, M. Spatial organization of sensitivity regulation in rod vision. *Vision Research*, 1989; 28: 965-978.
- 296- Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Optics* 1976; 53:740

- 297- Sloan LL. New test charts for the measurement of visual. *Am J Ophthalmol* 1959; 48:808–813
- 298- Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH & Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94: 91–96.
- 299- Bailey IL, Lovie-Kitchin JE. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. *Vision Res.* 2013 Sep 20;90:2-9.
- 300- Elliott DB, Yang KC & Whitaker D. Visual acuity changes throughout adulthood in normal, healthy eyes: seeing beyond 6/6. *Optom Vis Sci* 1995; 72: 186–191.
- 301- Frisen L, Frisen M. How good is normal visual acuity? A study of letter acuity thresholds as a function of age. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1981; 215: 149–157
- 302- Holladay JT. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2004 Feb 30(2):287-90.
- 303- Sloan LL. Measurement of visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1951; 45:704
- 304- Sugar A, Rapuano CJ, Culbertson WW, et al. Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109:175-187.
- 305- Rajan MS, Jaycock P, O’Brart D, Nystrom HH, Marshall J. A long-term study of photorefractive keratectomy. 12-year follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:1813-24
- 306- 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
- 307- 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
- 308- de Benito-Llopis, L, Alio 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; 147:768-773
- 309- Camellin M. Laser epithelial keratomileusis for myopia. *J Refract Surg* 2003; 19:666–670)
- 310- Azar DT, Ang RT, Lee J-B, Kato T, Chen CC, Jain S, Gabison E, Abad J-C. Laser subepithelial keratomileusis: electron microscopy and visual outcomes of flap photorefractive keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12:323–328
- 311- Shah S, Sebai Sarhan AR, Doyle SJ, Pillai CT, Dua HS. The epithelial flap for photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol* 2001;85:393-396
- 312- Kornilovsky IM. Clinical results after subepithelial photorefractive keratectomy (LASEK). *J Refract Surg* 2001; 17:S222–S223
- 313- Rouweyha RM, Chuang AZ, Mitra S, et al. Laser epithelial keratomileusis for myopia with the autonomous laser. *J Refract Surg* 2002; 18:217–224
- 314- Kim SY, Sah W-J, Lim Y-W, Hahn T-W. Twenty percent alcohol toxicity on rabbit corneal epithelial cells; electron microscopic study. *Cornea* 2002; 21:388–392
- 315- Browning AC, Shah S, Dua HS, et al. Alcohol debridement of the corneal epithelium in PRK and LASEK: an electron microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:510–513
- 316- Jae B. Lee, MD, PhD; Joel A. Javier, MD; Jin-Hong Chang, PhD; Chun C. Chen, MD; Takuji Kato, MD, PhD; Dimitri T. Azar, MD Confocal and Electron Microscopic Studies of Laser Subepithelial Keratomileusis(LASEK) in the White Leghorn Chick Eye. *Arch Ophthalmol.* 2002 Dec;120(12):1700-6.)
- 317- Chen CC, Chang Jin-Hong, Lee JB, Javier J, Azar DT. Human corneal epithelial cell viability and morphology after dilute alcohol exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:2593.2602
- 318- Angunawela RI, Winkler von Mohrenfels C, Kumar A, O’Brart DPS, Marshal J. Live or let die: epithelial flap vitality and keratocyte proliferation following LASEK and epi-LASIK in human donor and porcine eyes. *J Refract Surg.* 2011 Feb;27(2):111-8.
- 319- Ghirlando A, Gambato C, Midena E. LASEK and photorefractive keratectomy for myopia: clinical and confocal microscopy comparison. *J Refract Surg.* 2007;23(7):694-702.
- 320- Einollahi B, Baradaran-Rafii A, Rezaei-Kanavi M, Eslani M, Parchegani MR, Zare M, Feizi S, Karimian F. Mechanical versus alcohol-assisted epithelial debridement during photorefractive keratectomy: a confocal microscopic clinical trial. *J Refract Surg.* 2011 Dec;27(12):887-93.
- 321- Vestergaard AH, Hjortdal JO, Ivarsen A, et al. Long-term outcomes of photorefractive keratectomy for low to high myopia: 13 to 19 years of follow-up. *J Refract Surg* 2013;29:312–9.
- 322- Lin N, Yee SB, Mitra S, Chuang AZ, Yee RW. Prediction of corneal haze using an ablation depth/corneal thickness ratio after laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg.* 2004 Nov-Dec;20(6):797-802

- 323- Netto MV, Mohan RR, Sinha S, et al. Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK. *Exp Eye Res* 2006; 82:788–797
- 324- Thomas KE, Brunstetter T, Rogers S, Sheridan MV. Astigmatism: risk factor for postoperative corneal haze in conventional myopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:2068–2072.
- 325- Caubet E. Course of subepithelial corneal haze over 18 months after photorefractive keratectomy for myopia. *Refract Corneal Surg* 1993; 9(suppl):S65–S70; erratum,236
- 326- Meyer JC, Stulting RD, Thompson KP, Durrie DS. Late onset of corneal scar after excimer laser photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:529–539
- 327- Lipshitz I, Loewenstein A, Varssano D, Lazar M. Late onset corneal haze after photorefractive keratectomy for moderate and high myopia. *Ophthalmology* 1997; 104: 369–373.
- 328- Stojanovic A, Nitter TA. Correlation between ultraviolet radiation level and the incidence of late-onset corneal haze after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:404–410
- 329- Corbett MC, O'Brart DPS, Warburton FG, Marshall J. Biologic and environmental risk factors for regression after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 1996; 103:1381–1391
- 330- Esquenazi S, He J, Bazan NG, Bazan HE. J. Comparison of corneal wound-healing response in photorefractive keratectomy and laser-assisted subepithelial keratectomy. *Cataract Refract Surg*. 2005 Aug;31(8):1632-9
- 331- Lohmann CP, Marshall J. Plasmin- and plasminogen-activator inhibitors after excimer laser photorefractive keratectomy: new concept in prevention of postoperative myopic regression and haze. *Refract Corneal Surg*. 1993; 9:300–302
- 332- Furukawa H, Nakayasu K, Gotoh T, et al. Effect of topical tranilast and corticosteroids on subepithelial haze after photorefractive keratectomy in rabbits. *J Refract Surg*. 1997; 13:S457–S458
- 333- Thom SB, Myers JS, Rapuano CJ, Eagle RC Jr, Siepser SB, Gomes JA. Effect of topical anti-transforming growth factor-beta on corneal stromal haze after photorefractive keratectomy in rabbits. *J Cataract Refract Surg*. 1997; 23:1324–1330
- 334- Kaji Y, Amano S, Oshika T, et al. Effect of anti-inflammatory agents on corneal wound-healing process after surface excimer laser keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2000; 26:426–431
- 335- Azar DT, Jain S. Topical MMC for subepithelial fibrosis after refractive corneal surgery. *Ophthalmology*. 2001; 108:239–240
- 336- Lai YH, Wang HZ, Lin CP, Chang SJ. Mitomycin C alters corneal stromal wound healing and corneal haze in rabbits after argon-fluoride excimer laser photorefractive keratectomy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004; 20:129–138
- 337- 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; 22:562–574
- 338- Fantes FE, Hanna KD, Waring GO III, et al. Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:665-675
- 339- Majmudar PA, Forstot SL, Dennis RF, et al. Topical mitomycin-C for subepithelial fibrosis after refractive corneal surgery. *Ophthalmology* 2000;107:89–94.
- 340- Shalaby A, Kaye GB, Gimbel HV. Mitomycin C in photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2009;25:S93–7
- 341- Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1991;98:317-321
- 342- Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology*. 1988;95:813-821
- 343- Thornton I, Puri A, Xu M, et al. Low-dose mitomycin C as prophylaxis for corneal haze in myopic surface ablation. *Am J Ophthalmol* 2007;144:673–81
- 344- Thornton I, Xu M, Krueger RR. Comparison of standard (0.02%) and low dose (0.002%) mitomycin C in the prevention of corneal haze following surface ablation for myopia. *J Refract Surg* 2008;24:S68–76
- 345- Bedei A, Marabotti A, Giannecchini I, et al. Photorefractive keratectomy in high myopic defects with or without intraoperative mitomycin C: 1-year results. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:229--34
- 346- Gambato C, Ghirlando A, Moretto E, et al. Mitomycin C modulation of corneal wound healing after photorefractive keratectomy in highly myopic eyes. *Ophthalmology*. 2005;112:208--19
- 347- Lacayo GO 3rd, Majmudar PA. How and when to use mitomycin-C in refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16: 256—9
- 348- Lee DH, Chung HS, Jeon YC, et al. Photorefractive keratectomy with intraoperative mitomycin-C application. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:2293–2298
- 349- Sy ME, Zhang L, Yeroushalmi A, Huang D, Hamilton DR Effect of mitomycin-C on the variance in refractive outcomes after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Dec;40(12):1980-4.

- 350- Chang SW. Early corneal edema following topical application of mitomycin-C. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:1742–1750
- 351- Morales AJ, Zadok D, Mora-Retana R, Martinez-Gama E, Robledo NE, Chayet AS. Intraoperative mitomycin and corneal endothelium after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142:400–404
- 352- Diakonis VF, Pallikaris A, Kymionis GD, Markomanolakis MM. Alterations in endothelial cell density after photorefractive keratectomy with adjuvant mitomycin. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:99–103
- 353- de Benito-Llopis L, Teus MA, Ortega M. Effect of mitomycin-C on the corneal endothelium during excimer laser surface ablation. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1009–1013
- 354- Pfister RR. Permanent corneal edema resulting from the treatment of PTK corneal haze with mitomycin: a case report. *Cornea.* 2004;21:744–777
- 355- Gipson IK. Corneal epithelial and stromal reactions to excimer laser photorefractive keratectomy.I.Concerns regarding the response of the corneal epithelium to excimer laser ablation.*ArchOphthalmol.*1990;108:1539–40
- 356- Lohmann CP,Reisch IU, Marshall J. Regression and epithelial hiperplasia after myopic photorefractive keratectomyina human cornea. *J Cataract Refract Surg.*1999;25:712–5.
- 357- Legeais JM, Mayer F, Saragoussi JJ, Abenheim A ,Renard G. The optical power of the corneal epithelium In vivo evaluation. *J Fr Ophtalmol.*1997;20:207–12
- 358- Leccisotti A. Mitomycin C in photorefractive keratectomy: effect on epithelialization and predictability. *Cornea.* 2008 Apr;27(3):288-91
- 359- de Benito-Llopis L, Teus MA, Drake-Casanova P. Effect of mitomycin C on corneal regrowth after laser-assisted subepithelial keratectomy(LASEK). *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2011 jul;86(7):213-7)
- 360- Seiler T, Bende T, Winckler K, Wollensak J. Side effects in excimer corneal surgery; DNA damage as a result of 193 nm excimer laser radiation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226:273–276
- 361- McDonnell, P. J., H. Moreira, et al. Photorefractive keratectomy for astigmatism. Initial clinical results. *Arch Ophthalmol* 1991;109(10): 1370-3.
- 362- Aron-Rosa DS, Colin J, Aron B, et al. Clinical results of excimer laser photorefractive keratectomy: a multicenter study of 265 eyes. *J Cataract Refract Surg* 1995;21:644–52.
- 363- Stein HA, Stein RM, Price C, et al. Alcohol removal of the epithelium for excimer laser ablation: outcomes analysis. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:1160–3
- 364- Sealer T, Wollensak J. Myopic photorefractive keratectomy with excimer laser: one-year follow-up. *Ophthalmology* 1991;98:1156–63
- 365- Palliarkis IG, Karoutis AD, Lydatki SE, et al. Rotating brush for fast removal of corneal epithelium. *J Refract Corneal Surg* 1994;10:439–42
- 366- Gimbel, HV, DeBroff BM,Beldavs RA, et al.Comparison of laser and manual removal of corneal epithelium for photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1995; 11(1): 36-41
- 367- Campos M, Hertzog L, Wang XW, et al. Corneal surface after deepithelialisation using a sharp and a dull instrument. *Ophthalmic Surg* 1992;23:618–21.
- 368- Griffith M, Jackson B, Lafontaine MD, et al. Evaluation of current techniques of corneal epithelial removal in hyperopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1070–8
- 369- Carones, F, Fiore T, Brancato R. Mechanical vs. alcohol epithelial removal during photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1999; 15(5): 556-62
- 370- Luger MH, Ewering T, Arba-Mosquera S. Consecutive myopia correction with transepithelial versus alcohol-assisted photorefractive keratectomy in contralateral eyes: one-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Aug;38(8):1414-23.
- 371- Kaniatkar KD, Camp J, Humble H, Shen DJ, Wang MX .Pain after epithelial removal by ethanolasisted mechanical versus transepithelial excimer laser debridement. *J Refract Surg* 2000; 16(5): 519-22
372. Sher NA, Frantz JM, Talley A, Parker P, Lane SS, Ostrov C, Carpel E, Doughman D, DeMarchi J, Lindstrom R. Topical diclofenac in the treatment of ocular pain after excimer photorefractive keratectomy. *Refract Corneal Surg* 1993;9:425-36.
373. Eiferman RA, Hoffman RS, Sher NA. Topical diclofenac reduces pain following photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1022.
374. Hsu JK, Johnston WT, Read RW, McDonnell PJ, Pangalinan R, Rao N, Smith RE. Histopathology of corneal melting associated with diclofenac use after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:250-

375. Gabison EE, Chastang P, Menashi S, Mourah S, Doan S, Oster M, Mauviel A, Hoang-Xuan T. Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac: involvement of matrix metalloproteinases. *Ophthalmology* 2003;110:1626-31.
376. Zanini M, Savini G, Barboni P. Corneal melting associated with topical diclofenac use after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1570-2
377. Alvarez MT, Figueroa MS, Teus MA. Toxic keratolysis from combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and topical steroids following vitreoretinal surgery. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:582-7
378. Stephenson CG, Gartry DS, O'Brart DP, Kerr-Muir MG, Marshall J. Photorefractive keratectomy. A 6-year follow-up study. *Ophthalmology* 1998;105:273-81.
379. 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;1:173-80.
380. 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;8:114-21.
381. O'Connor J, O'Keeffe M, Condon PI. Twelve-year follow-up of photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Refract Surg* 2006;22:871-7
382. Matta CS, Piebenga LW, Deitz MR, Tauber J, Garner LP. Five and three year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of -1 to -6 diopters. *J Refract Surg* 1998;14:318-24.
383. Shalchi Z, O'Brart DP, McDonald RJ, Patel P, Archer TJ, Marshall J. Eighteen-year follow-up of excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Jan;41(1):23-32)
384. Koshimizu J, Dhanuka R, Yamaguchi T. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248:1817–1825
385. Guerin MB, Darcy F, O'Connor J, O'Keeffe M. Excimer laser photorefractive keratectomy for low to moderate myopia using a 5.0 mm treatment zone and no transitional zone: 16-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:1246–1250)
386. Alio JL, Muftuoglu O, Ortiz D, Artola A, Perez-Santonja JJ, Castro de Luna G, Abu-Mustafa SK, Garcia MJ. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of less than 6 diopters. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:29–36
387. Pallikaris IG, Katsanevaki VJ, Kalyvianaki MI, Naoumidi II. Advances in subepithelial excimer refractive surgery techniques: epi-LASIK. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14:207–212
388. Pallikaris JG, Naoumidi II, Kalyvianaki MI, et al.: Epi-LASIK: comparative histológica evaluation of mechanical and alcohol-assisted epithelial separation. *J Cataract Refract Surg* 2003;29: 1496-1501
389. Chen CD, Zhou XT, Dai JH, Chu RY, Hu M, Yu ZQ, Zhou H, Qu XM. Stromal cells change after epipolis laser in situ keratomileusis and laser-assisted subepithelial keratectomy in rabbits. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2006 Sep;42(9):796-801
390. Long Q, Chu R, Zhou X, Dai J, Chen C, Rao SK, Lam DS. Correlation between TGF-beta1 in tears and corneal haze following LASEK and epi-LASIK. *J Refract Surg*. 2006 Sep;22(7):708-12
391. Hondur A, Bilgihan K, Hasanreisoglu B. A prospective bilateral comparison of epi-LASIK and LASEK for myopia. *J Refract Surg* 2008; 24:928–934
392. Teus MA, de Benito-Llopis L, Garcia-Gonzalez M. Comparison of visual results between laser-assisted subepithelial keratectomy and epipolis laser in situ keratomileusis to correct myopia and myopic astigmatism. *AmJ Ophthalmol* 2008; 146:357–362
393. O'Doherty M, Kirwan C, O'Keeffe M, O'Doherty J. Postoperative pain following epi- LASIK, LASEK, and PRK for myopia. *J Refract Surg* 2007;23:133-138.
394. Pallikaris IG, Kalyvianaki MI, Katsanevaki VJ, Ginis HS. Epi-LASIK: preliminary clinical results of an alternative surface ablation procedure. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:879-885
395. Torres LF, Sancho C, Tan B, et al. Early postoperative pain following Epi-LASIK and photorefractive keratectomy: a prospective, comparative, bilateral study. *J Refract Surg* 2007;23:126–32
396. Nishi Y, Nishi O, Nishi K, Auffarth G. Pain reduction after epi-LASIK with a simple surgical procedure. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:555-557
397. Kalyvianaki MI, Kymionis GD, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA, Pallikaris IG. Comparison of Epi-LASIK and off-flap Epi-LASIK for the treatment of low and moderate myopia. *Ophthalmology*. 2008 Dec;115(12):2174-80
398. Taneri S, Oehler S, Koch J, Azar D. Effect of repositioning or discarding the epithelial flap in laser-assisted subepithelial keratectomy and epithelial laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Oct;37(10):1832-46
399. Kim JH, Oh CH, Song JS, Kim HM. Inadvertent stromal dissection during mechanical separation of the corneal epithelium using an epikeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:1759-1763.

400. Alió JL, Rodríguez AE, Méndez MC, Kanellopoulos J. Histopathology of epi-LASIK in eyes with virgin corneas and eyes with previously altered corneas. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1871-1876
401. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, et al. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med* 1990; 10:463-468
402. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Siganos DS, Tsilimbaris MK. A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis: human studies. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(12):1699-1702
403. Hernández-Verdejo JL, Teus MA, Bolivar G. Simultaneous measurement of intraocular pressure in the anterior chamber and the vitreous cavity. *Acta Ophthalmol*. 2010 Nov;88(7):e265-8.
404. Behrens A, Seitz B, Langenbucher A, et al. Evaluation of corneal flap dimensions and cut quality using the Automated Corneal Shaper microkeratome. *J Refract Surg* 2000;16:83-9
405. Walker MB, Wilson SE. Lower intraoperative flap complication rate with the Hansatome microkeratome compared to the Automated Corneal Shaper. *J Refract Surg*. 2000 Jan-Feb;16(1):79-82
406. Kohnen T, Terzi E, Mirshahi A, Bühren J. Intraindividual comparison of epithelial defects during laser in situ keratomileusis using standard and zero-compression Hansatome microkeratome heads. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Jan;30(1):123-6
407. Kim YH, Choi JS, Chun HJ, Joo CK. Effect of resection velocity and suction ring on corneal flap formation in laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1448-55
408. Yi WM, Joo CK. Corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using an SCMD manual microkeratome. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1087-92
409. Yildirim R, Aras C, Ozdamar A, et al. Reproducibility of corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using the Hansatome microkeratome. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1729-3
410. Choi YI, Park SJ, Song BJ. Corneal flap dimensions in laser in situ keratomileusis using the Innovatome automatic microkeratome. *Korean J Ophthalmol* 2000;14:7-11
411. Kasetsuwan N, Pangilinan RT, Moreira LL, et al. Real time intraocular pressure and lamellar corneal flap thickness in keratomileusis. *Cornea* 2001;20:41-4.
412. Nariaphan P, Vongthongsri A. Evaluation of the reliability of the Nidek MK-2000 microkeratome for laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001;17(2 suppl):S255-8
413. Viestenz A, Langenbucher A, Hofmann-Rummelt C, Modis L, Viestenz A, Seitz B. Evaluation of corneal flap dimensions and cut quality using the SKBM automated microkeratome. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Apr;29(4):825-31.
414. Wilhelm FW, Giessmann T, Hanschke R, et al. Cut edges and surface characteristics produced by different microkeratomes. *J Refract Surg* 2000;16:690-700
415. Behrens A, Seitz B, Langenbucher A, et al. Evaluation of corneal flap dimensions and cut quality using a manually guided microkeratome [published erratum appears in *J Refract Surg* 1999;15:400]. *J Refract Surg* 1999;15:118-23
416. Lam DS, Leung AT, Wu JT, Cheng AC, Fan DS, Rao SK, Talamo JH, Barraquer C. Management severe flap wrinkling or dislodgment after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1441-7
417. Leung AT, Rao SK, Lam DS. Traumatic partial unfolding of laser in situ keratomileusis flap with severe epithelial ingrowth. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:135-9.
418. Melki SA, Talamo JH, Demetriades AM, et al. Late traumatic dislocation of laser in situ keratomileusis corneal flaps. *Ophthalmology* 2000;107:2136-9.
419. Binder PS. Flap dimensions created with the IntraLase FS laser. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:26-32
420. Kezirian GM, Stonecipher KG. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical keratomes for laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:804 -11.
421. 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;31:120-6
422. Stonecipher K, Teresa S, Ignacio TS, Stonecipher M. Advances in refractive surgery: microkeratome and femtosecond laser flap creation in relation to safety, efficacy, predictability, and biomechanical stability. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:368-372
423. Ide T, Yoo SH, Kymionis GD, Haft P, O'Brien TP. Second femtosecond laser pass for incomplete laser in situ keratomileusis flaps caused by suction loss. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:153-157
424. Chang JSM. Complications of sub-Bowman's keratomileusis with a femtosecond laser in 3009 eyes. *J Refract Surg* 2008; 24:S97-S101
425. Stonecipher KG, Dishler JG, Ignacio TS, Binder PS. Transient light sensitivity after femtosecond laser flap creation: clinical findings and management. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(1):91-94

426. Anderson NJ, Edelhauser HF, Sharara N, et al. Histologic and ultrastructural findings in human corneas after successful laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:288–293
427. Munoz G, Albarran-Diego C, Sakla HF, et al. Transient lightsensitivity syndrome after laser in situ keratomileusis with the femtosecond laser: incidence and prevention. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 2075–9
428. Krueger RR, Thornton IL, Xu M, Bor Z, VandenBerg TJ. Rainbow glare as an optical side effect of IntraLASIK. *Ophthalmology*. 2008;115:1187-95
429. 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;35:1082-6
430. Moshirfar M, Gardiner JP, Schliesser JA, Espandar L, Feiz V, Mifflin MD, Chang JC. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: retrospective comparison. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1925–1933
431. Kymionis GD, Kontadakis GA, Grentzelos MA, Panagopoulou SI, Stojanovic N, Kankariya VP, Henderson BA, Pallikaris IG. Thin-flap laser in situ keratomileusis with femtosecond-laser technology. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1366-71.
432. Binder PS. One thousand consecutive IntraLase laser in situ keratomileusis flaps. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 962–969
433. 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;24:875– 878.
434. 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;28:419–425
435. Kim JY, Kim MJ, Kim T-I, Choi HJ, Pak JH, Tchah H. A femtosecond laser creates a stronger flap than a mechanical microkeratome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(2):599-604
436. Clare G, Moore TC, Grills C, et al. Early flap displacement after LASIK. *Ophthalmology* 2011;118:1760 –5
437. 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;25:1039–41.
438. Kamburoglu G, Ertan A. Epithelial ingrowth after femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis. *Cornea* 2008;27:1122–5
439. Salomao MQ, Ambrosio R Jr, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(10):1756- 1760
440. Chan A, Ou J, Manche EE. Comparison of the femtosecond laser and mechanical keratome for laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1484 –90
441. 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;23(9):880-887.
442. Stahl JE, Durrie DS, Schwendeman FJ, Boghossian AJ. Anterior segment OCT analysis of thin IntraLase femtosecond flaps. *J Refract Surg*. 2007;23(6):555-558.
443. Patel SV, Maguire LJ, McLaren JW, et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome for LASIK; a randomized controlled study. *Ophthalmology* 2007; 114:1482–1490
444. Javaloy J, Vidal MT, Abdelrahman AM, et al. Confocal microscopy comparison of IntraLase femtosecond laser and Moria M2 microkeratome in LASIK. *J Refract Surg* 2007; 23:178–187
445. Golas L, Manche EE. Dry eye after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser and mechanical keratome. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1476–80
446. Lim T, Yang S, Kim M, Tchah H. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical microkeratome for laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2006;141:833–9
447. Alio JL, Pinero 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;24:12–23
448. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1796–802
449. Binder PS. Ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:2419 –29
450. Tham VM, Maloney RK. Microkeratome complications of laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2000;107:920–4
451. Wang JC, Hufnagel TJ, Buxton DF. Bilateral keratectasia after unilateral laser in situ keratomileusis: a retrospective diagnosis of ectatic corneal disorder. *J Cataract Refract Surg* 2003;29: 2015–8

452. Rad AS, Jabbarvand M, Saifi N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2004;20:S718-22
453. Lifshitz T, Levy J, Klemperer I, Levinger S. Late bilateral keratectasia after LASIK in a low myopic patient. *J Refract Surg* 2005;21:494-6
454. Kymionis GD, Tsiklis N, Karp CL, Kalyvianaki M, Pallikaris AI. Unilateral corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in a patient with uncomplicated photorefractive keratectomy in the fellow eye. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 859-61.
455. Shimmura S, Yang HY, Bissen-Miyajima H, et al. Posterior corneal protrusion after PRK. *Cornea* 1997;16:686-8
456. Malecaze F, Couillet J, Calvas P, Fournié P, Arné JL, Brodaty C. Corneal ectasia after Photorefractive Keratectomy for low myopia. *Ophthalmology*.2006; 113
457. Dawson DG, Randleman JB, Grossniklaus HE, O'Brien TP, Dubovy SR, Schmack I, Stulting RD, Edelhauser HF. Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology. *Ophthalmology*. 2008; 115(12):2181-91
458. Smith RJ, Maloney RK. Diffuse lamellar keratitis; a new syndrome in lamellar refractive surgery. *Ophthalmology* 1998; 105:1721-1726
459. Gritz DC. LASIK interface keratitis: epidemiology, diagnosis and care. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011 Jul; 22(4): 251-5
460. Parolini B, Marcon G, Panozzo GA. Central necrotic lamellar inflammation after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001; 17:110-112
461. Lyle WA, Jin GJC. Central lamellar keratitis. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:487-490
462. Kaufman SC, Maitchouk D, Chiou AGY, Beuerman RW. Interface inflammation after laser in situ keratomileusis; sands of the Sahara syndrome. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1589-1593
463. Holland SP, Mathias RG, Morck DW, et al. Diffuse lamellar keratitis related to endotoxins released from sterilizer reservoir biofilms. *Ophthalmology* 2000; 107:1227-1233
464. Peters NT, Iskander NG, Anderson Penno EE, et al. Diffuse lamellar keratitis: isolation of endotoxin and demonstration of the inflammatory potential in a rabbit laser in situ keratomileusis model. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:917-923
465. Yuhan KR, Nguyen L, Boxer Wachler BS. Role of instrument cleaning and maintenance in the development of diffuse lamellar keratitis. *Ophthalmology* 2002; 109:400-403
466. Hirst LW, Vandeleur KW Jr. Laser in situ keratomileusis interface deposits. *J Refract Surg* 1998; 14:653-654
467. Lachance A, Tremblay M. The sands of the Sahara. *Can J Ophthalmol* 1998; 33:387-388
468. Shah MN, Misra M, Wilhelmus KR, Koch DD. Diffuse lamellar keratitis associated with epithelial defects after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:1312-1318
469. Harrison DA, Periman LM. Diffuse lamellar keratitis associated with recurrent corneal erosions after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001; 17:463-465
470. Sonmez B, Maloney RK. Central toxic keratopathy: description of a syndrome in laser refractive surgery. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:420-427
471. Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Diffuse lamellar keratitis: diagnosis and management. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:1072-1077
472. Peters NT, Lingua RW, Kim CH. Topical intrastromal steroid during laser in situ keratomileusis to retard interface keratitis. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1437-1440
473. Bigham M, Enns CL, Holland SP, et al. Diffuse lamellar keratitis complicating laser in situ keratomileusis: postmarketing surveillance of an emerging disease in British Columbia, Canada. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:2340-2344
474. Thornton IL, Foulkes GN, Eiferman RA. Confocal microscopy of central toxic keratopathy. *Cornea* 2012; 31:934-936
475. Hau SCH, Allan BD. In vivo confocal microscopy findings in central toxic keratopathy. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:710-712
476. Mirshahi A, Bühren J, Kohlen T. Clinical course of severe central epithelial defects in laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:1636-1641
477. Asano-Kato N, Toda I, Hori-Komai Y, et al. Epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis: clinical features and possible mechanisms. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:801-807
478. 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; 34:28-31

479. Choe CH, Guss C, Musch DC, et al. Incidence of diffuse lamellar keratitis after LASIK with 15 KHz, 30 KHz, and 60 KHz femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1912–1918
480. Sanchez-Pina JM, Arranz-Marquez E, Gil Ciganda N, Roman Guindo JM, Teus MA. LASIK results of IntraLase femtosecond laser to correct myopia: efficacy, security and predictability. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82:423–8
481. Beuerman RW, Schimmelpfennig B. Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. *Exp Neurol* 1980; 69:196–201
482. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001; 108:1082–1087
483. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:1–7
484. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001; 108:1230–1235
485. Savini G, Barboni P, Zanini M, Tseng SCG. Ocular surface changes in laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *J Refract Surg* 2004; 20:803–809; errata 2005; 21:10
486. Patel S, Alio JL, Artola A, Martinez M- J. Tear volume and stability after LASIK. *J Refract Surg* 2007; 23:290–298
487. Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Effect of laser in situ keratomileusis for hyperopia on tear film and ocular surface. *J Refract Surg* 2002; 18:113–123
488. Konomi K, Chen L-L, Tarko RS, Scally A, Schaumberg DA, Azar D, Dartt DA. Preoperative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:168174
489. Patel S, Perez-Santonja JJ, Alio JL, Murphy PJ. Corneal sensitivity and some properties of the tear film after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001; 17:17–24
490. Yu EYW, Leung A, Rao S, LamDSC. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology* 2000; 107:2131–2135
491. Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:675–684
492. Donnenfeld ED, Solomon K, Perry HD, Doshi SJ, Ehrenhaus M, Solomon R, Biser S. The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK. *Ophthalmology* 2003; 110:1023–1029
493. Nassaralla BA, McLeod SD, Boteon JE, Nassaralla JJ Jr. The effect of hinge position and depth plate on the rate of recovery of corneal sensation following LASIK. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:118–124
494. Ghoreishi M, Aidenloo NS, Peyman A, Peyman M, Haghdoostokoey M. Does hinge position affect dry eye after laser in situ keratomileusis? *Ophthalmologica* 2005; 219:276–280
495. Kumano Y, Matsui H, Zushi I, Mawatari A, Matsui T, Nishida T, Miyazaki M. Recovery of corneal sensation after myopic correction by laser in situ keratomileusis with a nasal or superior hinge. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:757–761
496. Mian SI, Shtein RM, Nelson A, Musch DC. Effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1190–1194
497. Mian SI, Li AY, Dutta S, et al. Dry eyes and corneal sensation after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation: effect of hinge position, hinge angle, and flap thickness. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:2092–8
498. Kim WS, Kim J-S. Change in corneal sensitivity following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:368–373
499. Ishikawa T, Park SB, Cox C, et al. Corneal sensation following excimer laser photorefractive keratectomy in humans. *J Refract Corneal Surg* 1994; 10:417–422
500. Kohlhaas M, Klemm M, Bohm A, et al. Corneal sensitivity after refractive surgery. *Eur J Implant Refract Surg* 1994; 6:319–323
501. Campos M, Hertzog L, Grabus JJ, McDonnell PJ. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:51–54
502. Lee JB, Ryu CH, Kim J, Kim EK, Kim HB. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Sep;26(9):1326-31
503. Perez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, et al. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:497–504
504. Kanellopoulos AJ, Pallikaris IG, Donnenfeld ED, et al. Comparison of corneal sensation following photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:34–38

505. Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. MUC5AC mucin is a component of the human precorneal tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:43–49
506. Watanabe H, Fabricant M, Tisdale AS, et al. Human corneal and conjunctival epithelia produce a mucin-like glycoprotein for the apical surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36:337–344
507. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, et al. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36:1818–1827
508. Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, et al. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:1316–1326
509. Watanabe H. Significance of mucin on the ocular surface. *Cornea.* 2002;21:S17–S22
510. Boire Cabre MM, Duch Mestres F, Tressere F. Impression cytology and LASIK. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2003;78:555–559
511. Albiets JM, McLennan SG, Lenton LM. Ocular surface management of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 2003;19:636–644
512. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:438–445
513. Rodriguez AE, Rodriguez-Prats JL, Hamdi IM, Galal A, Awadalla M, Alio JL. Comparison of goblet cell density after femtosecond laser and mechanical microkeratome in LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Jun;48(6):2570-5
514. Perez-Santonja JJ, Sakla HF, Abad JL, et al. Nocardial keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1997; 13:314–317
515. Mulhern MG, Condon PI, O’Keefe M. Endophthalmitis after astigmatic myopic laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:948–950
516. Aras C, Özdamar A, Bahcecioglu H, Sener B. Corneal interface abscess after excimer laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998; 14:156–157
517. McClellan KA, Bernard PJ, Gregory-Roberts JC, Billson FA. Suppurative keratitis: a late complication of radial keratotomy. *J Cataract Refract Surg* 1988; 14:317–320
518. Matoba AY, Torres J, Wilhelmus KR, et al. Bacterial keratitis after radial keratotomy. *Ophthalmology* 1989; 96:1171–1175
519. McLeod SD, Flowers CW, Lopex PF, et al. Endophthalmitis and orbital cellulitis after radial keratotomy. *Ophthalmology* 1995; 102:1902–1907
520. Barraquer CC, Lam DSC, Talamo JH, Vidauri Leal J. Road to excellence: from RK to LASIK. *Hong Kong J Ophthalmol* 1997; 1:4–6
521. Latvala T, Barraquer-Coll C, Tervo K, Tervo T. Corneal wound healing and nerve morphology after excimer laser in situ keratomileusis in human eyes. *J Refract Surg* 1996; 12:677–683
522. Reviglio V, Rodriguez ML, Picotti GS, et al. Mycobacterium chelonae keratitis following laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998; 14:357–360
523. Bower KS, Kowalski RP, Gordon YJ. Fluoroquinolones in the treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:712–715
524. Badenoch PR, Hay GJ, McDonald PJ, Coster DJ. A rat model of bacterial keratitis; effect of antibiotics and corticosteroid. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:718–722
525. Kaya V, Oncel B, Sivrikaya H, Yilmaz OF. Prospective, paired comparison of laser in situ keratomileusis and laser epithelial keratomileusis for myopia less than -6.00 diopters. *J Refract Surg* 2004;20:223-8
526. Tobaigy FM, Ghanem RC, Sayegh RR, Hallak JA, Azar DT. A control-matched comparison of laser epithelial keratomileusis and laser in situ keratomileusis for low to moderate myopia. *Am J Ophthalmol* 2006;142:901-8.
527. Scerrati E. Laser in situ keratomileusis vs. laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg* 2001;17:S219-21
528. Vandorselaer T, Hermiat JJ, Schraepen P, Trau R, Tassignon MJ. LASEK for myopia: first results. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2003;290:59-68
529. Kim JK, Kim SS, Lee HK, Lee IS, Seong GJ, Kim EK, Han SH. Laser in situ keratomileusis versus laser-assisted subepithelial keratectomy for the correction of high myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1405-11
530. Argento C, Cosentino MJ, Ganly M. Comparison of laser epithelial keratomileusis with and without the use of mitomycin C. *J Refract Surg* 2006;22:782-786
531. Kremer FB, Dufek M. Excimer laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1995; 11 (suppl):S244-S247

532. Lin RT, Maloney RK. Flap complications associated with lamellar refractive surgery. *Am J Ophthalmol.* 1999 Feb;127(2):129-36.
533. Melki SA, Azar DT. LASIK complications: etiology, management, and prevention. *Surv Ophthalmol.* 2001 Sep-Oct;46(2):95-116.
534. Randleman JB, Loft ES, Banning CS, Lynn MJ, Stulting RD. Outcomes of wavefront-optimized surface ablation. *Ophthalmology* 2007; 114:983–988
535. Ghadifan F, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Laser in situ keratomileusis versus surface ablation: visual outcomes and complications. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:2041–2048
536. Ang EK, Couper T, Dirani M, Vajpayee RB, Baird PN. Outcomes of laser refractive surgery for myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(5):921–33
537. Walter KA, Stevenson AW. Effect of environmental factors on myopic LASIK enhancement rates. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(4):798–803
538. Ito M, Quantock AJ, Malhan S, Schanzlin DJ, Krueger RR: Picosecond laser in situ keratomileusis with a 1053-nm Nd:YLF laser. *J Refract Surg* 1996, 12:721–728
539. Krueger RR, Juhasz T, Gualano A, Marchi V: The picosecond laser for nonmechanical laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998, 14:467–469
540. Heisterkamp A, Mamom T, Kermani O, Drommer W, Welling H, Ertmer W, Lubatschowski H: Intrastromal refractive surgery with ultrashort laser pulses: in vivo study on the rabbit eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003, 241:511–517
541. Ratkay-Traub I, Ferincz IE, Juhasz T, Kurtz RM, Krueger RR: First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery. *J Refract Surg* 2003, 19:94–103
542. Sekundo W, Kunert K, Russmann C, Gille A, Bissmann W, Stobrawa G, Sticker M, Bischoff M, Blum M. 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
543. Blum M, Kunert K, Schroder M, Sekundo W. Femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: preliminary 6-month results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248: 1019–1027
544. 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;95:335-339
545. Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, et al. Effect of femtosecond laser setting on visual performance after small-incision lenticule extraction for myopia. *Br J Ophthalmol.* 2015 Apr 8;99:1381–1387
546. Moshirfar M, McCaughey MV, Reinstein DZ, et al. Small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Mar;41(3):652–665
547. Shah R, Shah S, Sengupta S. Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2011; 37: 127– 137
548. Verdaguer P, El-Husseiny MA, Elies D, et al. Small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism. *J Emmetropia.* 2013;4:191–196
549. Ziebarth NM, Lorenzo MA, Chow J, et al. Surface quality of human corneal lenticules after SMILE assessed using environmental scanning electron microscopy. *J Refract Surg.* 2014 Jun;30 (6):388–393
550. Xu Y, Yang Y. Dry eye after small incision lenticule extraction and LASIK for myopia. *J Refract Surg.* 2014 Mar;30(3):186–190
551. Ang M, Mehta JS, Chan C, Htoon HM, Koh J, Tan DT. Refractive lenticule extraction: Transition and comparison of 3 surgical techniques. *J Cataract Refract Surg.* 2014 Sep;40 (9):1415–1424
552. Dong Z, Zhou X, Wu J, Zhang Z, Li T, Zhou Z, Zhang S, Li G. Small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser LASIK: comparison of corneal wound healing and inflammation. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:263–269
553. Lee JK, Chuck RS, Park CY. Femtosecond laser refractive surgery: small-incision lenticule extraction vs. femtosecond laser-assisted LASIK. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015 Jul;26(4):260-4
554. Reinstein DZ, Archer TJ, Randleman JB. Mathematical model to compare the relative tensile strength of the cornea after PRK, LASIK, and small incision lenticule extraction. *J Refract Surg.* 2013 Jul; 29 (7):454–460
555. Medeiros FW, Sinha-Roy A, Alves MR, Dupps WJ Jr. Biomechanical corneal changes induced by different flap thickness created by femtosecond laser. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66:1067–1071
556. Vestergaard AH. Past and present of corneal refractive surgery: a retrospective study of long-term results after photorefractive keratectomy and a prospective study of refractive lenticule extraction. *Acta Ophthalmol.* 2014 Mar;92 Thesis 2:1-21

557. Wu D, Wang Y, Zhang L, et al. Corneal biomechanical effects: small-incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jun;40 (6):954–962
558. 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
559. Agca A, Ozgurhan EB, Demirok 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
560. Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, et al. Intraindividual comparison of changes in corneal biomechanical parameters after femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jun;40 (6):963–970
561. Wang D, Liu M, Chen Y, et al. Differences in the corneal biomechanical changes after SMILE and LASIK. *J Refract Surg*. 2014 Oct;30(10):702–707
562. Yao P, Zhao J, Li M, et al. Microdistortions in Bowman's layer following femtosecond laser small incision lenticule extraction observed by Fourier-Domain OCT. *J Refract Surg*. 2013 Oct;29(10):668–674
563. Luo J, Yao P, Li 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):104–109
564. Ganesh S, Gupta R. Comparison of visual and refractive outcomes following femtosecond laser-assisted LASIK with SMILE in patients with myopia or myopic astigmatism. *J Refract Surg* 2014; 30:590–596
565. Reinstein DZ, Carp GI, Archer TJ, Gobbe M. Outcomes of small incision lenticule extraction (SMILE) in low myopia. *J Refract Surg* 2014; 30:812–818; erratum, 2015; 31:60
566. Agca A, Ozgurhan EB, Yildirim Y, Cankaya KI, Guleryuz NB, Alkin Z, Ozkaya A, Demirok A, Yilmaz OF. Corneal backscatter analysis by in vivo confocal microscopy: fellow eye comparison of small incision lenticule extraction and femtosecond laser assisted LASIK. *J Ophthalmol* 2014; 265012
567. Vestergaard AH, Ivarsen AR, Asp S, Jesper Ø, Hjortdal. Small-incision lenticule extraction for moderate to high myopia: Predictability, safety, and patient satisfaction. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:2003–2010
568. 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
569. Lui MM, Silas MA, Apelbaum B, Oshima A. Laser in situ keratomileusis with the Nidek EC-5000 excimer laser for astigmatism greater than 4.00 D. *J Refract Surg* 2002; 18 : S321–S322
570. Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, Kobashi H. Visual and refractive outcomes of femtosecond lenticule extraction and small incision lenticule extraction for myopia. *Am J Ophthalmol* 2014; 157:128–134.e2
571. Piñero DP, Teus MA. Small-incision lenticule extraction and wavefront-guided photorefractive keratectomy in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Mar;42(3):506-7
572. Ivarsen A, Asp S, Hjortdal J. Safety and complications of more than 1500 small incision lenticule extraction procedures. *Ophthalmology* 2014; 121:822–828
573. Ivarsen A, Hjortdal JO. Topography-guided photorefractive keratectomy for irregular astigmatism after small incision lenticule extraction. *J Refract Surg* 2014; 30:429–432
574. Kashani S, Rajan M, Gartry D. Wavefront-guided retreatment after primary wavefront-guided laser in situ keratomileusis in myopes and hyperopes: long-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:417–423.e2
575. Jin GJ, Merkle KH. Conventional and wavefront-guided myopic LASIK retreatment. *Am J Ophthalmol*. 2006 Apr;141(4):660-8
576. Donate D, Tharon R. Preliminary evidence of successful enhancement after a primary SMILE procedure with the subcap-lenticule-extraction technique. *J Refract Surg* 2015; 31:708–710
577. Riau AK, Ang HP, Lwin NC, Chaurasia SS, Tan DT, Mehta JS. Comparison of four different VisuMax circle patterns for flap creation after small incision lenticule extraction. *J Refract Surg* 2013; 29:236–244
578. Li M, Niu L, Qin B, Zhou Z, Ni K, Le Q, Xiang J, Wei A, Ma W, Zhou X. Confocal comparison of corneal reinnervation after small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser in situ keratomileusis (FS-LASIK). *PLoS One* 2013; 8:e81435
579. Agca A, Cankaya KI, Yilmaz I, Yildirim Y, Yasa D, Olcucu O, Demircan A, Demirok A, Yilmaz OF. Fellow eye comparison of nerve fiber regeneration after SMILE and femtosecond laser-assisted LASIK: a confocal microscopy study. *J Refract Surg* 2015; 31:594–598
580. Dong Z, Zhou X. Irregular astigmatism after femtosecond laser refractive lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:952–954

581. Zhao J, Yao P, Li M, Shen Y, Niu L, Zhou X. Diffuse lamellar keratitis after femtosecond laser refractive lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg. Case Rep* 2013; 1:e26–e32
582. Chehaibou I, Sandali O, Ameline B, Bouheraoua N, Borderie V, Laroche L. Bilateral infectious keratitis after small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(4):626-30
583. Wang Y, Cui C, Li Z, Tao X, Zhang C, Zhang X, Mu G. Corneal ectasia 6.5 months after small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41:1100–1106
584. El-Naggar MT. Bilateral ectasia after femtosecond laser–assisted small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41:884–888
585. Feit R, Taneri S, Azar DT, Chen CC, Ang RT. LASEK results. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16(1):127–135
586. Taneri S, Feit R, Azar DT. Safety, efficacy, and stability indices of LASEK correction in moderate myopia and astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:2130–2137
587. Bilgihan K, Hondur A, Hasanreisoglu B. Laser subepithelial keratomileusis for myopia of -6 to -10 diopters with astigmatism with the MEL60 laser. *J Refract Surg* 2004;20:121-126.
588. O’Brart D, Al-Attar M, Hussein B, Angunawela R, Marshall J. Laser subepithelial keratomileusis for the correction of high myopia with the Schwind ESIRIS scanning spot laser. *J Refract Surg* 2006;22:253-262
589. 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.
590. Alio JL, Soria FA, Abbouda A, et al. Fifteen years follow-up of photorefractive keratectomy up to 10D of myopia: outcomes and analysis of the refractive regression. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:626-632
591. Teus MA, de Benito-Llopis L, Sanchez-Pina JM. LASEK versus LASIK for the correction of moderate myopia. *Optom Vis Sci* 2007; 84:605-610
592. Canals M, Elies D, Costa-Vila J, Coret A. Comparative study of ablation profiles of six different excimer lasers. *J Refract Surg.* 2004 Mar-Apr;20(2):106-9.
593. Twa MD, Lembach RG, Bullimore MA, Roberts C. A prospective randomized clinical trial of laser in situ keratomileusis with two different lasers. *Am J Ophthalmol.* 2005 Aug;140(2):173-83.
594. Awwad ST, El-Kateb M, Bowman RW, Cavanagh HD, McCulley JP. Wavefront-guided laser in situ keratomileusis with the Alcon CustomCornea and the VISX CustomVue: three month results. *J Refract Surg.* 2004;20:S606-S613.
595. Fraunfelder FW, Rich LF. Laser in situ keratomileusis using the Nidek EC-5000 or the Alcon LADARVision 4000 systems. *J Refract Surg.* 2004;20:127-131.
596. Durrie D, Stahl J. Randomized comparison of custom laser in situ keratomileusis with the Alcon CustomCornea and the Bausch & Lomb Zyoptix systems: one-month results. *J Refract Surg.* 2004;20:S614-S618.
597. Seward MS, Oral D, Bowman RW, El-Agha MS, Cavanagh HD, McCulley JP. Comparison of LADARVision and Visx Star S3 laser in situ keratomileusis outcomes in myopia and hyperopia. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:2351-2357.
598. Slade S. Contralateral comparison of Alcon CustomCornea and VISX CustomVue wavefront-guided laser in situ keratomileusis: one-month results. *J Refract Surg.* 2004;20:S601-S605
599. Mearza AA, Muhtaseb M, Aslanides IM. Visual and refractive outcomes of LASIK with the SCHWIND ESIRIS and WaveLight ALLEGRETTO WAVE Eye-q excimer lasers: a prospective, contralateral study. *J Refract Surg.* 2008 Nov; 24(9):885-90.
600. Han DC, Chen J, Htoon HM, Tan DT, Mehta JS. Comparison of outcomes of conventional WaveLight® Allegretto Wave® and Technolas® excimer lasers in myopic laser in situ keratomileusis. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1159-68.
601. Binder PS, Rosenshein J. Retrospective comparison of 3 laser platforms to correct myopic spheres and spherocylinders using conventional and wavefront-guided treatments. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jul;33(7):1158-76.
602. Bohac M, Biscevic A, Koncarevic M, Anticic M, Gabric N, Patel S. Comparison of Wavelight Allegretto Eye-Q and Schwind Amaris 750S excimer laser in treatment of high astigmatism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Oct;252(10):1679-86.
603. He L, Manche EE. Contralateral eye-to-eye comparison of wavefront-guided and wavefront-optimized photorefractive keratectomy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Jan;133(1):51-9.
604. Nassiri N, Safi S, Aghazade Amiri M, Sheibani K, Safi H, Panahi N, Nassiri N. Visual outcome and contrast sensitivity after photorefractive keratectomy in low to moderate myopia: wavefront-optimized versus conventional methods. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Oct;37(10):1858-64.
605. Nassiri N, Sheibani K, Azimi A, Khosravi FM, Heravian J, Yekta A, Moghaddam HO, Nassiri S, Yasseri M, Nassiri N. Refractive Outcomes, Contrast Sensitivity, HOAs, and Patient Satisfaction in Moderate Myopia: Wavefront-Optimized Versus Tissue-Saving PRK. *J Refract Surg.* 2015 Oct;31(10):683-90

606. Moshirfar M, Churgin DS, Betts BS, Hsu M, Sikder S, Neuffer M, Church D, Mifflin MD. Prospective, randomized, fellow eye comparison of WaveLight Allegretto Wave Eye-Q versus VISX CustomVue™ STAR S4 IRTM in photorefractive keratectomy: analysis of visual outcomes and higher-order aberrations. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1185-93.
607. Pallikaris IG, Siganos OS. Excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia. *J Refract Corneal Surg* 1994; 10:498-510
608. Gaell JL, Muller A. Laser in situ keratomileusis (LASIK) for myopia from -7 to -18 diopters. *J Refract Surg* 1996; 12:222-228
609. Fiander DC, Tayfour F. Excimer laser in situ keratomileusis in 124 myopic eyes. *J Refract Surg* 1995; 11 (suppl):S234-S238
610. Perez-Santonja JJ, Bellot J, Claramonte P, et al. Laser in situ keratomileusis to correct high myopia. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:372-385
611. Zhang ZH, Jin HY, Suo Y, et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome laser in situ keratomileusis for myopia: Metaanalysis of randomized controlled trials. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:2151-2159
612. Chen S, Feng Y, Stojanovic A, et al. IntraLase femtosecond laser vs mechanical microkeratomes in LASIK for myopia: a systematic review and meta-analysis. *J Refract Surg* 2012; 28:15-24
613. El-Maghraby A, Salah T, Waring GO 3rd, et al. Randomized bilateral comparison of excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for 2.50 to 8.00 diopters of myopia. *Ophthalmology* 1999;106:447-57.
614. Ortiz D, Alio JL, Pinero D. Measurement of corneal curvature change after mechanical laser in situ keratomileusis flap creation and femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:238-242
615. Salomao MQ, Wilson SE. Femtosecond laser in laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1024-1032
616. Huang D, Arif M. Spot size and quality of scanning laser correction of higher order wavefront aberrations. *J Refract Surg* 2001; 17:S588-S591
617. Porter J, MacRae S, Yoon G, et al. Separate effects of the microkeratome incision and laser ablation on the eye's wave aberration. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:327-337.
618. Miller JM, Anwaruddin R, Straub J, Schwiegerling J. Higher order aberrations in normal, dilated, intraocular lens, and laser in situ keratomileusis corneas. *J Refract Surg* 2002; 18:S579-S583
619. Tran DB, Sarayba MA, Bor Z, 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; 31:97-105
620. Nordan LT, Slade SG, Baker RN, et al. Femtosecond laser flap creation for laser in situ keratomileusis: six-month follow-up of initial U.S. clinical series. *J Refract Surg* 2003;19:8-14.
621. Blum M, Kunert K, Gille A, Sekundo W. LASIK for myopia using the Zeiss VisuMax femtosecond laser and MEL 80 excimer laser. *J Refract Surg* 2009;25:350-6.
622. Pietilä J, Huhtala A, Jaaskelainen M, et al. LASIK flap creation with the Ziemer femtosecond laser in 787 consecutive eyes. *J Refract Surg* 2010;26:7-16.
623. 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;36:442-8.
624. 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;26:107-19.
625. Montes-Mico R, Rodriguez-Galietero A, Alio JL. Femtosecond laser versus mechanical keratome LASIK for myopia. *Ophthalmology* 2007;114:62-8.
626. Tanna M, Schallhorn SC, Hettinger KA. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome: a retrospective comparison of visual outcomes at 3 months. *J Refract Surg* 2009;25(Suppl): S668-71.
627. Talamo JH, Meltzer J, Gardner J. Reproducibility of flap thickness with IntraLase FS and Moria LSK-1 and M2 microkeratomes. *J Refract Surg* 2006;22:556-61.
628. Ahn H, Kim JK, Kim CK, et al. Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 3 femtosecond lasers and a microkeratome. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:349-57.
- 629- Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, et al. Comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis performed with mechanical microkeratome and IntraLase femtosecond laser: 1-year follow-up. *Cornea* 2008;27:174-9.
- 630- Calvo R, McLaren JW, Hodge DO, et al. Corneal aberrations and visual acuity after laser in situ keratomileusis: femtosecond laser versus mechanical microkeratome. *Am J Ophthalmol* 2010;149:785-93.

- 631- Munoz G, Albarran-Diego C, Ferrer-Blasco T, et al. Longterm comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg* 2010;36: 1934–44.
- 632- Huhtala A, Pietilä J, Mäkinen P, et al. Femtosecond lasers for laser in situ keratomileusis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol* 2016; 10:393-404.
- 633- Slade SG. The use of the femtosecond laser in the customization of corneal flaps in laser in situ keratomileusis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(4):314–317.
- 634- Dantas PE, Martins CL, de Souza LB, Dantas MC. Do environmental factors influence excimer laser pulse fluence and efficacy? *J Refract Surg*. 2007; 23:307–9.
- 635- Taneri S, Weisberg M, Azar DT. Surface ablation techniques. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Feb;37(2):392-408.
- 636- Gambato C, Catania AG, Vujosevic S, Midena E. Wavefront-optimized surface ablation with the Allegretto Wave Eye-Q excimer laser platform: 12-month visual and refractive results. *J Refract Surg*. 2011 Nov;27(11):792-5.
- 637- Arbelaez MC, Vidal C, Arba Mosquera S. Comparison of LASEK and LASIK with thin and ultrathin flaps after excimer laser ablation with the SCHWIND Aspheric ablation profile. *J Refract Surg*. 2011 Jan;27(1):38-48.
- 638- Partal AE, Rojas MC, Manche EE. Analysis of the efficacy, predictability, and safety of LASEK for myopia and myopic astigmatism using the Technolas 217 excimer laser. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Oct;30(10):2138-44.
- 639- Kymionis GD, Diakonis VF, Kounis G, et al. Effect of excimer laser repetition rate on outcomes after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(6):916-919.
- 640- 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;27(1):13-17
- 641- He L, Manche EE. Prospective randomized contralateral eye evaluation of subjective quality of vision after wavefront-guided or wavefront- optimized photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*. 2014 Jan;30(1):6-12.
- 642- Autrata R, Rehurek J. Laser-assisted subepithelial keratectomy for myopia: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:661–668
- 643- Shahinian L Jr. Laser-assisted subepithelial keratectomy for low to high myopia and astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:1334–1342
- 644- Moshirfar M, Betts BS, Churgin DS, Hsu M, Neuffer M, Sikder S, Church D, Mifflin MD. A prospective, randomized, fellow eye comparison of WaveLight® Allegretto Wave ® Eye-Q versus VISX CustomVue™ STAR S4 IR™ in laser in situ keratomileusis (LASIK): analysis of visual outcomes and higher order aberrations. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1339-47.
- 645- He L, Liu A, Manche EE. Wavefront-guided versus wavefront-optimized laser in situ keratomileusis for patients with myopia: a prospective randomized contralateral eye study. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun;157(6):1170-1178
- 646- Reinstein DZ, Threlfall WB, Cook R, Cremonesi E, Sutton HF, Archer TJ, Gobbe M. Short term LASIK outcomes using the Technolas 217C excimer laser and Hansatome microkeratome in 46,708 eyes treated between 1998 and 2001. *Br J Ophthalmol*. 2012 Sep;96(9):1173-9.
- 647 - Poirier L, Coulon P, Williamson W, Verin P. Energy fluctuations in an excimer laser during photorefractive keratectomy. *J Refract Corneal Surg*. 1994;10 Suppl 2:S258–61.
- 648 - El Bahrawy M, Alió JL. Excimer laser 6(th) generation: state of the art and refractive surgical outcomes. *Eye Vis (Lond)*. 2015 Mar 1;2:6.
- 649- Tran DB, Shah V. Higher order aberrations comparison in fellow eyes following IntraLase LASIK with WaveLight Allegretto and CustomCornea LADARvision4000 systems. *J Refract Surg* 2006; 22:S961–S964
- 650- Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Faraj L, Dua HS. Wavefront-optimized excimer laser in situ keratomileusis for myopia and myopic astigmatism: Refractive outcomes and corneal densitometry. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Dec;38(12):2131-8.
- 651- Waring G, Dougherty PJ, Chayet A, Fischer J, Fant B, Stevens G, Bains HS. Topographically guided LASIK for mopia using the Nidek CXII customized aspheric treatment zone (CATz). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 240-246.
- 652- Chung SH, Lee IS, Lee YG, Lee HK, Kim EK, Yoon G, Seo KY. Comparison of higher-order aberrations after wavefront-guided laser in situ keratomileusis and laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(5):779-784.
- 653- Buzzonetti L, Iarossi G, Valente P, Volpi M, Petrocelli G, Scullica L. Comparison of wavefront aberration changes in the anterior corneal surface after laser-assisted subepithelial keratectomy and laser in situ keratomileusis: preliminary study. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(9):1929-1933.
- 654- 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
- 655- Alió JL, Vega-Estrada A, Piñero DP. Laser-assisted in situ keratomileusis in high levels of myopia with the amaris excimer laser using optimized aspherical profiles. *Am J Ophthalmol*. 2011 Dec;152(6):954-963

- 656- Winkler von Mohrenfels C, Khoramnia R, Salgado J, Wullner C, Donitzky C, Maier M, Lohmann CP. First clinical results with a new 200 kHz femtosecond laser system. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:788–792
- 657- Lee MW, Lee YC. Initial Experience With the Wavelight Refractive Suite for Myopic Laser In Situ Keratomileusis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2012 Jul-Aug;1(4):222-5
- 658- 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
- 659- Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Long-term bladeless LASIK outcomes with the FS200 Femtosecond and EX500 Excimer Laser workstation: the Refractive Suite. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:261-9
- 660- Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Refractive and keratometric stability in high myopic LASIK with high-frequency femtosecond and excimer lasers. *J Refract Surg*. 2013 Dec;29(12):832-7.
- 661- 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
- 662- 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.
- 663- Tomita M, Watabe M, Yukawa S, Nakamura N, Nakamura T, Magnago T. Safety, efficacy, and predictability of laser in situ keratomileusis to correct myopia or myopic astigmatism with a 750 Hz scanning-spot laser system. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Feb;40(2):251-8.
- 664- Ziaei M, Mearza AA, Allamby D. Wavefront-optimized laser in situ keratomileusis with the Allegretto Wave Eye-Q excimer laser and the FEMTO LDV Crystal Line femtosecond laser: 6 month visual and refractive results. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015 Aug;38(4):245-9.
- 665- Rosa AM, Neto Murta J, Quadrado MJ, Tavares C, Lobo C, Van Velze R, Castanheira-Dinis A. 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.
- 666- 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.
- 667- Zhang XX, Zhong XW, Wu JS, Wang Z, Yu KM, Liu Q, Yang B. 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
- 668- Hasimoto AR, Gomes MF, de Siqueira MA, Moreira H. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome for LASIK flap creation. *Arq Bras Oftalmol*. 2013 Nov-Dec;76(6):335-8
- 669- 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
- 670- Meidani A, Tzavara C. Comparison of efficacy, safety, and predictability of laser in situ keratomileusis using two laser suites. *Clin Ophthalmol*. 2016 Aug 24;10:1639-46.
- 671- Tomita M, Chiba A, Matsuda J, Nawa Y. Evaluation of LASIK treatment with the Femto LDV in patients with corneal opacity. *J Refract Surg*. 2012 Jan;28(1):25-30.
- 672- Tomita M, Sotoyama Y, Yukawa S, Nakamura T. Comparison of DLK incidence after laser in situ keratomileusis associated with two femtosecond lasers: Femto LDV and IntraLase FS60. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1365-71
- 673- Feng Y, Yu J, Wang Q. Meta-analysis of wavefront-guided vs wavefront-optimized LASIK for myopia. *Optom Vis Sci* 2011; 88:1463–1469
- 674- Santhiago MR, Wilson SE. Cellular effects after laser in situ keratomileusis flap formation with femtosecond lasers: a review. *Cornea*. 2012 Feb;31(2):198-205.
- 675- Mrochen M, Wüllner C, Krause J, Klafke M, Donitzky C, Seiler T. Technical aspects of the WaveLight FS200 femtosecond laser. *J Refract Surg*. 2010 Oct;26(10):S833-40.
- 676- 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.
- 677- Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Ramirez M, Hodge DO, Maguire LJ, Bourne WM. Effect of myopic laser in situ keratomileusis on epithelial and stromal thickness: a confocal microscopy study. *Ophthalmology*. 2002 Aug;109(8):1447-52.
- 678- 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.