

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

Departamento de Óptica II

(Optometría y Visión)



TESIS DOCTORAL

Cambios en el polo anterior tras la ortoqueratología nocturna

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana María González Mesa

Directores

**Amelia Nieto Bona
Amalia Lorente Velázquez**

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA
DEPARTAMENTO DE ÓPTICA II**



**CAMBIOS EN EL POLO ANTERIOR
TRAS LA ORTOQUERATOLOGÍA NOCTURNA**

TESIS DOCTORAL

ANA MARÍA GONZÁLEZ MESA

Madrid 2015

Departamento de Óptica II



**CAMBIOS EN EL POLO ANTERIOR TRAS LA
ORTOQUERATOLOGÍA NOCTURNA**

TESIS DOCTORAL

Ana María González Mesa

MADRID 2015

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID**

FACULTAD DE ÓPTICA Y OTOMETRÍA

Departamento de Óptica II



CAMBIOS EN EL POLO ANTERIOR TRAS LA ORTOQUERATOLOGÍA NOCTURNA

TESIS DOCTORAL

Autor: Ana María González Mesa

Directores:

Amelia Nieto Bona

Doctora en Óptica, Optometría y Visión
Universidad Complutense de Madrid

Amalia Lorente Velázquez

Doctora en Ciencias Físicas
Universidad Complutense de Madrid

MADRID 2015

Dña. M^a Jesús Pérez Carrasco

Director del Departamento de Óptica II de la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral presentada por **Dña. Ana María González Mesa**, titulada “CAMBIOS EN EL POLO ANTERIOR TRAS LA ORTOQUERATOLOGÍA NOCTURNA”, ha sido realizada bajo la dirección de las **Profesoras Dra. AMELIA NIETO BONA y Dra. AMALIA LORENTE VELAZQUEZ** y revisado su contenido, quedan conforme con su presentación para ser juzgada.

Y para que conste lo firmo en Madrid a 9 de Noviembre del 2015

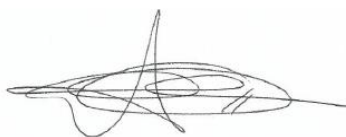
Dña. Amelia Nieto Bona, doctora en Óptica, Optometría y visión, profesora de la Facultad de Óptica y Optometría, de la Universidad Complutense de Madrid.

Dña. Amalia Lorente Velázquez, doctora en Ciencias Físicas, profesora de la Facultad de Óptica y Optometría, de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de la Diplomada en Óptica, Optometría y Visión **Dña. ANA MARÍA GONZÁLEZ MESA**, presentado para optar al grado de Doctora en Óptica, Optometría y Visión bajo el título de **“CAMBIOS EN EL POLO ANTERIOR TRAS LA ORTOQUERATOLOGÍA NOCTURNA”**, ha sido realizada bajo nuestra dirección y consideramos reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste lo firmamos en Madrid a 9 de Noviembre del 2015



AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial a mis directoras.

- A la Dra. Amalia Lorente Velázquez, por su ayuda inestimable, su tiempo, seguimiento y supervisión.
- A la Dra. Amelia Nieto Bona, que ha estado presente en mi formación académica como profesora, como compañera y ahora como directora de tesis y quien me ha inculcado su interés por la investigación y entregado su amistad.

También me gustaría transmitir mi agradecimiento al personal de Clínicas Novovisión de Madrid, especialmente a César Villa Collar, a Ángeles Arance Gil por su ayuda y a Ramón Gutiérrez Ortega por permitir la utilización de sus infraestructuras. Por otro lado agradecer a INTERLENCO S.A. y especialmente a Antonio Moreno por préstamo de las lentes de contacto CRT.

Un agradecimiento muy especial merece la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos de mis padres y mi hermano, de mi familia y amigos, a los que por fin les puedo decir: “termine la tesis”

Y por último a la persona que como él mismo dice “ha sufrido mi tesis” a **Fidel Jiménez Gallego**, amigo, compañero y marido. A quien debo agradecerle su apoyo y su paciencia y al que espero recompensar por todo el tiempo que no hemos podido pasar juntos, sin él no hubiera podido realizar este trabajo.

*"La ciencia se compone de errores,
que a su vez, son los pasos hacia la
verdad"*

Julio Verne

INDICE

RESUMEN	1
LISTA DE TABLAS	11
LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	15
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. MIOPIA Y CORRECCIÓN REFRACTIVA.....	19
1.2. CÓRNEA	21
1.2.1. Epitelio.....	23
1.2.2. Membrana de Bowman	25
1.2.3. Estroma	26
1.2.4. Capa Dúa.....	28
1.2.5. Membrana de Descemet.....	28
1.2.6. Endotelio.....	28
1.3. MEDIDAS BIOMÉTRICAS ESTUDIADAS	30
1.3.1. Paquimetría Corneal.....	30
1.3.2. Cámara Anterior.....	30

1.3.3. Longitud Axial.....	31
1.3.4. Radio Corneal Posterior.....	32
1.4. CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL.....	32
1.4.1. Láser in situ keratomileusis (LASIK).....	33
1.4.1.1. Técnica.....	34
1.4.2. Photorefractive keratotomy (PRK).....	35
1.4.2.1. Técnica.....	35
1.4.3. Cambios topográficos en la cara posterior corneal.....	36
1.4.4. Hallazgos encontrados con el Orbscan.....	37
1.4.5. Comparativa entre Orbscan y Pentacam.....	40
1.4.6. Hallazgos encontrados con Pentacam.....	42
1.5. ORTOQUERATOLOGIAN NOCTURNA (OKN).....	45
1.5.1. Revisión de la Literatura.....	46
1.5.1.1. Origen de la ortoqueratología.....	46
1.5.1.2. Ortoqueratología con LC de PMMA convencionales.....	47
1.5.1.3. Ortoqueratología acelerada con LC de geometría inversa	49
1.5.1.4. Actualidad de la ortoqueratología.....	50
1.5.1.5. Teoría del Mecanismo de la OK.....	51
1.5.1.6. Variaciones estromales y endoteliales tras el uso de OK .	57

1.5.2. Cambios topográficos en la cara posterior	59
2. JUSTIFICACIÓN	67
3. HIPÓTESIS.....	75
4. OBJETIVOS	77
5. MATERIAL y MÉTODOS.....	79
5.1. RECLUTAMIENTO.....	81
5. 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN	85
5.3. PROCEDIMIENTOS.....	87
5.3.1. Procedimientos refractivos.....	87
5.3.1.1. Adaptación OKN	87
5.3.1.2. Cirugías refractivas	90
5.3.2. Protocolo.....	91
5.3.3. Procedimientos instrumentales	94
5.3.3.1. Pentacam	94
5.3.3.2. IOL-Master	99
5.3.3.3. Autorrefractómetro	102
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	102
6. RESULTADOS.....	105
6.1. ESTUDIO 1	107

6.2. ESTUDIO 2	112
6.3. ESTUDIO 3	115
7. DISCUSIÓN	121
8. CONCLUSIONES	143
9. TRABAJOS MÁS RELEVANTES DEL DOCTORADO RELACIONADOS CON LA TEMÁTICA DE ESTA TESIS	147
REFERENCIAS.....	151
ANEXOS	177
Anexo 1. Consentimiento informado para estudio 1	179
Anexo 2. Consentimiento informado sobre la OKN.....	181
Anexo 3. Método utilizado para corregir las imágenes encontradas por refracción a través de las diferentes superficies oculares en sistemas con medida Scheimpflug.	183
Anexo 4. Consentimiento informado para estudio 3	193

RESUMEN

La Ortoqueratología nocturna (OKN) es una técnica que utiliza lentes de contacto especialmente diseñadas y adaptadas al ojo con el fin de modificar el contorno corneal induciendo un aplanamiento en la región central de la córnea, cambiando así el estado refractivo del mismo. El efecto buscado es similar al de la cirugía refractiva salvo que con este sistema, el efecto inducido es reversible. La aparición de lentes capaces de inducir de forma efectiva los cambios deseados en la córnea, en tan sólo siete días de manera rápida, eficaz y reversible, ha propiciado que esta técnica haya comenzado a utilizarse con resultados muy satisfactorios permitiendo que el paciente pueda estar libre de gafas o lentes de contacto durante el día. Esta terapia ha despertado un gran interés en la comunidad científica, convirtiéndose en una alternativa real a la Cirugía Refractiva. Además, se ha reportado en diversos estudios que el uso de lentes de OKN en niños, reduce el crecimiento axial entre un 30% y un 50%, en comparación con los niños que usan gafas o lentes de contacto ¹⁻⁶. El auge de la OKN y la creciente utilización de esta técnica en niños para el control de la miopía implica la necesidad de una mayor comprensión del mecanismo por el cual las LC de geometría inversa inducen la corrección del error refractivo en el ojo.

Existen dos teorías que intentan explicar el mecanismo intrínseco de esta técnica: la remodelación de las primeras capas de la córnea (epitelio y estroma anterior) combinada con un cambio en los radios corneales de la superficie anterior y la flexión global de la córnea, siendo ésta última teoría, el objeto de la presente tesis doctoral. La comprensión de cómo influye el tratamiento ortoqueratológico sobre la totalidad del segmento anterior del ojo es prácticamente desconocido. Además, no se han planteado hasta el momento estudios que analicen los posibles cambios inducidos por las lentes de OKN en la

curvatura corneal posterior en ambos meridianos principales, ni en la profundidad de la cámara anterior (PCA) que pudieran demostrar o descartar una flexión corneal.

Los instrumentos utilizados para el estudio de la cara posterior de la córnea tras el uso de LC de OKN han sido diversos y variados, siendo difícil poder comparar los resultados de unas investigaciones con otras, no pudiendo por tanto ir sumando evidencias para clarificar el mecanismo intrínseco de la OKN. Gracias al desarrollo de nuevas tecnologías, existen instrumentos que son capaces de valorar los diferentes parámetros biométricos en ambas superficies corneales, de manera objetiva y precisa. La elección del mejor instrumento para analizar los cambios en la superficie posterior se ha basado en una revisión de la literatura sobre otras técnicas que, al igual que la OKN, corrigen la miopía modificando la primera superficie corneal, tales como “láser in situ keratomileusis” (LASIK) y la “Photorefractive Keratotomy” (PRK).

El objetivo de esta tesis es estudiar si existen cambios en la superficie posterior de la córnea que pudieran deberse a una flexión corneal. Con este fin se han desarrollado 3 estudios diferentes.

El primer estudio fue diseñado como un estudio prospectivo y longitudinal a lo largo de un año, para analizar aquellas variables que podían verse modificadas con las lentes de OKN si se produjese una flexión corneal. Se midió el radio corneal de la superficie posterior de la córnea (RCP) y la PCA a lo largo de los 2 meridianos principales a intervalos de 1 mm, así como la longitud axial (LA), además de los cambios refractivos, queratométricos y paquimétricos. Para ello se reclutó a un grupo de 34 miopes jóvenes tratados mediante lentes de OKN. El instrumento seleccionado para el estudio del polo anterior fue el topógrafo Pentacam y la LA se midió con el biómetro de no contacto IOL-Máster.

En el segundo estudio prospectivo y longitudinal se valoró la reversibilidad de la OKN tras un año de tratamiento. Para ello se reclutaron a 23 pacientes del primer estudio y se les suspendió el porte de las LC durante 15 días, evaluando tras ese tiempo las mismas variables que en el primer estudio.

Con estos dos estudios se pudo observar que la PCA disminuyó significativamente en ambos meridianos durante el tratamiento y se observó un aumento significativo en el RCP principalmente en el centro de la córnea. La LA disminuyó progresivamente hasta el mes manteniéndose estable durante el resto del tratamiento. Cuando se interrumpió el uso de las lentes de OKN, la PCA central aumentó significativamente hasta casi alcanzar valores previos al tratamiento, mientras que los valores del RCP y la LA permanecieron sin cambios.

El hallazgo de la disminución de la PCA podía deberse a una flexión corneal o a un artefacto en esta medida debido a los cambios sucedidos en la primera superficie corneal. Para determinar si estos cambios eran debidos a un artefacto en la medida, se llevó a cabo un tercer estudio. En este estudio retrospectivo se reclutó a 59 sujetos, a los que se les corrigió la miopía mediante tres técnicas diferentes: OKN, cirugía refractiva LASIK y cirugía refractiva PRK. En este estudio se analizaron la medida de la PCA central, la profundidad corneal central (PCC) y la queratometría media anterior y posterior en el centro de la córnea con Pentacam, antes y 6 meses tras el tratamiento refractivo.

A través de estos estudios se pudo comprobar que con la OKN se producen cambios en el RCP además de producir cambios en las primeras capas corneales, lo que sugiere una ligera flexión de la córnea, principalmente en su zona central. Por tanto, la superficie posterior se aplana. Sin embargo, estos cambios contribuyen poco sobre el poder refractivo del ojo global, concretamente con +0,07 D, pero podría jugar un papel en la

estabilidad y la durabilidad del efecto ortoqueratológico durante el día. Por otro lado, cuando se suspendió el tratamiento durante 15 días, la queratometría de la superficie anterior prácticamente volvió a los parámetros previos al tratamiento, mientras que en la superficie posterior aún se mantenían los cambios.

Así mismo, a través de este tercer estudio, se ha podido demostrar que el Pentacam subestima la medida de la PCA cuando se analizan ojos sometidos a tratamientos refractivos para la corrección de la miopía. Este error se puede corregir mediante un modelo de ojo teórico al que además hay que añadir un factor constante que depende de los cambios en la queratometría corneal anterior después del tratamiento. Por lo tanto, la disminución encontrada en la PCA después del tratamiento con OKN, no es debida a una flexión corneal, sino que se corresponde con un artefacto óptico causado por el aplanamiento de la primera superficie de la córnea.

The overnight orthokeratology (Orth-K) technique uses specially designed contact lenses adapted to the eye in order to change corneal contour and induce flattening in the central region of the cornea, thereby changing the refractive status of the eye. The intended effect is similar to refractive surgery but reversible. The introduction of this technique, which can produce effective and reversible changes in the cornea in just seven days, has meant that a patient can obtain satisfactory results without using glasses or contact lenses during the day. This therapy has aroused great interest in the scientific community and become a real alternative to refractive surgery. Several studies report that the use of Orth-K lenses in children reduces corneal axial growth between 30% and 50% compared to children wearing glasses or contact lenses 1-6. The rise of Orth-K lenses and their increased use in children to control myopia necessitates a better understanding of the mechanism by which the reverse-geometry contact lenses correct the refractive error in the eye.

There are two explanations for the intrinsic mechanism of this technique: 1) The lens remodels the first layers of the cornea (epithelium and anterior stroma) while changing the corneal radius of the anterior surface. 2) The lens induces an overall bending of the cornea. The second theory is the origin of this thesis. In fact, the effect of Ortho-K reverse-geometry lenses on the entire anterior segment of the eye is virtually unknown. In addition, no study has yet analyzed the lens-induced changes in posterior corneal curvature in both meridians or in the depth of the anterior chamber (ACD), so corneal flexion can be neither ruled out nor confirmed.

The instruments used in different studies on the posterior surface of the cornea after Orth-K contact lens use have been diverse and varied, making result comparison difficult and further complicating efforts to clarify intrinsic mechanisms behind the effects of Orth-K lenses. The advance of technology has given us tools capable of analyzing, objectively

and accurately, different biometric parameters of both corneal surfaces. The selection of the best tool to analyze changes in the posterior corneal surface was based on a review of the literature of other refractive techniques that, like Orth-K, modify the anterior corneal surface in order to correct myopia, including "Laser in situ keratomileusis" (LASIK) and "Photorefractive keratotomy" (PRK).

The objective of this thesis is to ascertain if there are changes in the posterior surface of the cornea that may be due to corneal bending. With this aim, we developed three different studies.

The first was a year-long prospective longitudinal study analyzing the variables that would be modified with Orth-K lenses if corneal bending had occurred. We evaluated the posterior surface radius of the cornea (PRC) and ACD along the two principal meridians at intervals of 1 mm and also the axial length (AL) in addition to the keratometric and pachymetric refractive changes. We recruited a group of 34 young myopic subjects treated with nocturnal Orth-K lenses. A Pentacam was used to study the anterior pole and the LA was measured with a non-contact biometer IOL-Master.

The second prospective longitudinal study assessed the reversibility of the Orth-K effect after one year of treatment. To do so, we recruited 23 patients from the first study. They stopped Ortho-K CL use for 15 days and then we evaluated the same variables as in the first study.

The first study showed a significant decrease in ACD in both meridians during treatment as well as a significant increase in the PCR curvature, mainly in the center of the cornea. AL decreased progressively during the first month, remaining stable during the rest of the treatment. Measurement after suspending the Orth-K treatment in the second study

showed ACD had risen significantly, nearly reaching pre-treatment values, whereas the values of PCR and AL remained unchanged.

The observed ACD decrease could have occurred due to corneal bending or to some artifact in ACD measurement provoked by changes in the anterior corneal surface. To determine if these changes were due to an artifact, we performed a third study. This retrospective study enrolled 59 myopic subjects who had been treated using one of three different techniques: Orth-K, LASIK refractive surgery and PRK refractive surgery. Central ACD, central corneal depth (CCD) and average central corneal anterior and posterior keratometry were analyzed by Pentacam® before and 6 months after refractive treatment.

These studies verified that Orth-K lenses induce changes in the PCR, as well as modifications in the first corneal layers, suggesting a slight bend of the cornea, particularly in the central area. This means the posterior surface is also flattened; these changes should contribute little to the refractive power of the overall eye, specifically + 0.07 D, but they may play a role in the stability and durability of the orthokeratologic effect during the day. On the other hand, when treatment was suspended for 15 days, keratometry virtually returned to pre-treatment parameters while changes in PCR still persisted.

The third study confirmed Pentacam® underestimates ACD measurements when analyzing eyes that have undergone refractive treatment for myopia. This error can be corrected using a theoretical eye model and applying a constant factor dependent on the post treatment-changes in anterior corneal keratometry. Thus the decrease in ACD after orthokeratologic treatment is not due to bending of the entire cornea but would correspond to an optic artifact caused by the flattening of the anterior corneal surface.

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Repetitividad y reproducibilidad de PCA y RCP obtenidas con el Pentacam	98
TABLA 2. Variables refractivas y corneales	107
TABLA 3. Cambios en la Profundidad de la Cámara Anterior (mm) a lo largo del tiempo	108
TABLA 4. Cambios en el Radio Corneal Posterior (mm) a lo largo del tiempo	111
TABLA 5. Cambios en la Profundidad de la Cámara Anterior (PCA) con el Pentacam y la Longitud Axial (LA_m) con el IOL-Master	112
TABLA 6. Variables refractivas y corneales	112
TABLA 7. Cambios en la Profundidad de la Cámara Anterior (mm) a lo largo del tiempo	113
TABLA 8. Cambios en el Radio Corneal Posterior (mm) a lo largo del tiempo	114
TABLA 9. Cambios en la Profundidad de la Cámara Anterior (PCA) con el Pentacam y la Longitud Axial (LAm) con el IOL-Master	115
TABLA 10. Datos basales ($Media \pm DE$) de los Ojos Derechos de OKN, LASIK y PRK.	115
TABLA 11. Cambios ($mediana \pm DE$) (respecto a la Medida Basal) en las variables medidas con el Pentacam después de 6 meses de tratamiento de sujetos de OKN, de LASIK y de PRK	116

TABLA 12. Cambios (Media \pm DE) (respecto a la medida Basal) en la medida de PCA aportado por el Pentacam y Cambios en la PCA tras corregir la PCA post-tratamiento con el modelo paraxial de ojo teórico de Legend..... 117

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A: Esquema ojo teórico reducido emétrepe; B: Esquema ojo teórico reducido miope.....	20
Figura 2. Estratificación corneal	23
Figura 3. Esquema de los distintos tipos de las células epiteliales: planas, aladas y columnares.....	24
Figura 4. Ordenación de las fibras de colágeno del estroma	27
Figura 5. Endotelio.	29
Figura 6. Cámara anterior	30
Figura 7. Longitud Axial	31
Figura 8. Técnica LASIK. A: creación flap corneal con microqueratomo; B: retirada flap corenal; C: fotoablación con láser excimer; D: recolocación flap.....	34
Figura 9. Técnica PRK. A: instilación solución alcohólica; B: retirada epitelio; C: fotoablación con láser excimer; D: colocación de LC	36
Figura 10. Teoría hidráulica de la remodelación corneal.	53
Figura 11. Redistribución celular con la OKN para miopía hasta la remodelación corneal satisfactoria. A y B: epitelio en la zona periférica ; C: epitelio en la zona central	54
Figura 12. Fórmula de Munnerlyn	60
Figura 13. Geometría de la lente CRT	88
Figura 14. Fluorograma de una adaptación de OKN óptima.....	89
Figura 15. Patrón en ojo de buey de una adaptación de OKN óptima.....	89
Figura 16. Mapa de la profundidad de la cámara anterior dada por el Pentacam.....	93

Figura 17. Mapa de curvatura corneal de la superficie posterior dada por el Pentacam. 93

Figura 18. Pentacam.95

Figura 19. IOL-Máster.....99

Figura 20. Sección óptica de la cámara anterior.....100

Figura 21. Reticulo para la toma de medida de la LA y queratometría. 1: Reflejo de la luz de ajuste; 2: Retículo; 3: Punto de medición del queratómetro101

Figura 22. Cambios en la PCA tras un año de tratamiento A: en el meridiano Horizontal; B: en el meridiano vertical;.....109

Figura 23. Cambios en el RCP tras un año de tratamiento.; A: en el meridiano horizontal; B: en el meridiano vertical.....110

Figura 24. Correlaciones entre los cambios tras el tratamiento en la PCA dada por el Pentacam y los cambios en la queratometría media anterior y la Paquimetría corneal...118

Figura 25. Correlaciones entre los cambios tras el tratamiento en la PCA una vez corregida del artefacto óptico y los cambios en la queratometría media anterior y la Paquimetría corneal119

Figura 26. Modelo de Ojo teórico completo de cuatro superficies.....184

Figura 27. Esquema de la córnea para un modelo de ojo teórico que considera dos superficies para la misma.....187

Figura 28. Esquema de formación de imagen para la longitud de la cámara anterior...189

Figura 29. Esquema para el cálculo de la profundidad de la cámara anterior.190

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

ACD: Depth of the anterior chamber

CCD: Central corneal depth

FDA: Food and Drug Administration

LASIK: Laser in situ keratomileusis

LC: Lentes de contacto

D: Dioptrías

DK: Permeabilidad al oxígeno de un material

m: Metros

mm: Milímetros

nm: Nanómetros

OK: Ortoqueratología

OKN: Ortoqueratología nocturna

Orth-k: Overnight orthokeratology

PCA: Profundidad de la cámara anterior

PCA_0: PCA previa al tratamiento dada por el Pentacam

PCA_1: PCA tras 6 meses de tratamiento dada por el Pentacam

PCA_1C: PCA tras 6 meses de tratamiento tras corregir el error óptico

PCC: Paquimetría central corneal

PMMA: Polimetilmetacrilato

PRC: Posterior surface radius of the cornea

PRK: Photorefractive Keratotomy

Rh: Radio central en la curvatura horizontal en el centro de la córnea

Rm: Radio medio corneal en el área de 3 milímetros

Rv: Radio central en la curvatura vertical en el centro de la córnea

Sim-K: Radio medio en los 3 mm centrales

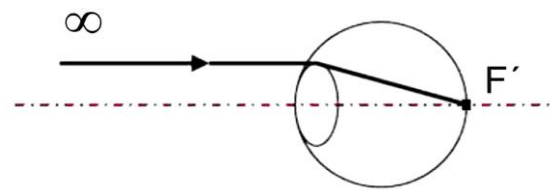
μm: Micras

1. INTRODUCCIÓN

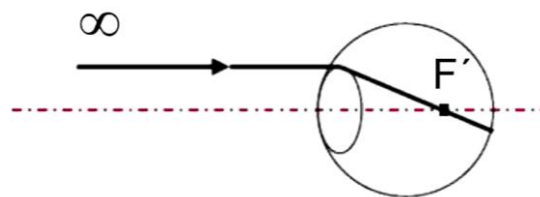
1.1. MIOPIA Y CORRECCIÓN REFRACTIVA

Comenzaremos diciendo que en el ojo existe una alta variabilidad en los parámetros de cada uno de los elementos ópticos que contribuyen a la formación de la imagen en el mismo y que no siempre dicha imagen va a encontrarse en la retina ⁷. Dicho esto, y considerando un modelo de ojo teórico reducido, se dice que un ojo es emétrope cuando la imagen de un objeto lejano se forma sobre la retina de dicho ojo (punto remoto del ojo definido como el punto más alejado que el ojo puede ver enfocado sin necesidad de acomodar en el infinito (ver figura 1.A). Cuando esto no ocurre decimos que el ojo es amétrope, por consiguiente, la imagen de un objeto lejano sobre la retina se verá desenfocada. En estos casos, el único punto que el sujeto verá enfocado cuando la acomodación esté relajada será su punto remoto. Podemos clasificar a las ametropías como ametropías esféricas o ametropías astigmáticas. Para el desarrollo de esta tesis, vamos a centrarnos en las ametropías esféricas y más en concreto, en la ametropía esférica conocida como miopía.

La miopía es pues un error refractivo del ojo por el cual, cuando un sujeto mira de lejos, la imagen formada por el ojo de dicho objeto lejano no se forma sobre la retina si no por delante de la misma (ver figura 1.B). En este caso, el punto remoto de un paciente miope se va a localizar por delante del ojo a distancia finita del vértice corneal. Tradicionalmente se establece que la miopía en el ojo aparece cuando se produce un desajuste entre la potencia equivalente del ojo y la longitud del mismo⁷. Así pues, una potencia equivalente demasiado alta para la longitud del ojo o bien una longitud axial del ojo demasiado alta para la potencia equivalente del mismo, inducirán un error refractivo miópico en dicho ojo.



A. Ojo emélope



B. Ojo miope

Figura 1. A: Esquema ojo teórico reducido emélope; **B:** Esquema ojo teórico reducido miope

∞ : objeto en infinito; F' : focal imagen del sistema óptico del ojo

Para compensar el error óptico del ojo miope se recurre al uso de lentes oftálmicas o lentes de contacto que modifican los intervalos de visión nítida del sujeto permitiendo así la observación de objetos lejanos. Por otro lado, existen otros métodos que permiten corregir la miopía para alcanzar una independencia de la compensación óptica. Estos métodos permiten aplanar la curvatura de la primera superficie corneal, reduciendo el poder dióptrico del ojo miope, para de este modo conseguir un enfoque óptimo de objetos lejanos en retina. En la actualidad, existen varias técnicas que consiguen una corrección óptima del error refractivo con este principio ⁸⁻⁹: la OKN, que corrige la miopía de manera reversible mediante lentes de contacto de uso nocturno ¹⁰ y la cirugía refractiva corneal que corrige la miopía de manera definitiva mediante la ablación de la córnea.

Antes de profundizar en estas técnicas, es necesario definir la estructura sobre la que se realizan los cambios para corregir la miopía: la córnea y las estructuras que se van a estudiar a lo largo de esta tesis.

1.2. CÓRNEA

La córnea es una estructura avascular que sirve como ventana transparente del ojo, permitiendo la entrada de luz. Las funciones principales de la córnea son dos: soporte mecánico y transparencia. Estas funciones son posibles gracias a su estructura microscópica y a sus componentes bioquímicos. La estructura ordenada y entrecruzada de las fibras de colágeno es la responsable de la resistencia mecánica de la córnea, permitiendo que el ojo mantenga su forma y sirve como protección ante lesiones físicas¹¹. Además la disposición regular de las fibras de colágeno y la transparencia de las células de la córnea son responsables de la transparencia corneal¹²⁻¹³

El limbo es la zona de transición entre la córnea y la esclera. La superficie anterior de la córnea está cubierta por la película lagrimal y la superficie posterior está bañada por el humor acuoso. Los fluidos que rodean la córnea son los responsables de mantener las necesidades fisiológicas, suministrando por difusión, glucosa desde el humor acuoso y oxígeno desde la lagrime. De esta manera la córnea es capaz de mantener las funciones metabólicas sin necesidad de una red vascular¹⁴⁻¹⁵.

La córnea ocupa una sexta parte de la circunferencia del ojo y tiene forma de lente cóncavo-convexa. La forma de la córnea en el adulto es elíptica cuando se ve desde la parte anterior del ojo, con un diámetro horizontal medio de 11,7 mm y vertical de 10,6 mm, con un grosor medio de 500 µm en el centro que aumenta gradualmente hacia la

periferia y alcanza un espesor medio de 700 μm y donde gradualmente se transforma en esclera, siendo esta la zona más gruesa, la zona de transición entre ambas estructuras. Cuando se ve desde la superficie posterior esta estructura tiene forma circular con un diámetro promedio de 11,7 mm ¹⁶.

La córnea tiene un poder dióptrico medio de 42,40 D en el centro, siendo el elemento refractivo más importante del ojo, representando el 70% del sistema óptico del ojo, con un poder total de 60 D ¹⁷. El poder de refracción de una superficie curva está determinado por el índice de refracción y el radio de curvatura. La potencia total de la córnea basándonos en la fórmula óptica de Gauss es de 42,18 D que no dista mucho del valor medio encontrado en córneas humanas. La cara anterior corneal tiene un radio de curvatura central medio de 7,8 mm y una potencia de 48,21 D, debido a la gran diferencia entre los índices de refracción del aire (1,0) y de la córnea (1,376). El radio medio de la superficie posterior corneal es de 6,8 mm, lo que genera un poder negativo de 5,9 D, ya que esta superficie separa dos elementos con índice de refracción similar, siendo algo menor el índice del humor acuoso (1,336), que el índice de la córnea.

En la córnea se diferencian 6 capas, que desde su superficie anterior a la posterior son: epitelio, membrana de Bowman, estroma, capa Dúa, membrana de Descemet y endotelio (ver figura 2), que brevemente describiremos en el siguiente apartado.

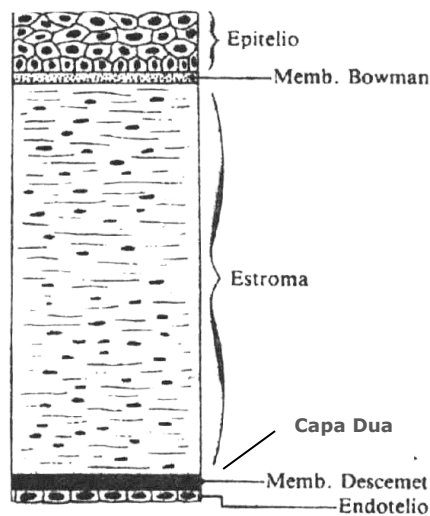


Figura 2. Estratificación corneal

Fuente: <http://galeon.com/optometria/trastornos/lasik.htm>

1.2.1. Epitelio

El epitelio corneal es un tejido estratificado que contiene células epiteliales escamosas no queratinizadas. Presenta principalmente dos funciones: **Óptica** puesto que al estar compuesto de células no queratinizadas este tejido se muestra transparente al espectro visible, además esta capa de la córnea tiene otra característica óptica importante que es su fuerte poder refractivo; La otra función es la **protección física** ante traumas externos, y como sistema de defensa biológico¹⁸.

Está compuesto por 5 o 6 capas de diferentes células epiteliales: Células superficiales, células aladas y células basales columnares, siendo estas últimas las que se unen a la membrana basal adyacente y a la membrana de Bowman (ver figura 3).

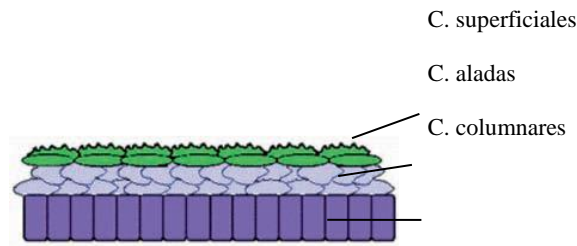


Figura 3. Esquema de los distintos tipos de las células epiteliales: planas, aladas y columnares.

Fuente: <http://www.biolcell.org/boc/097/0265/boc0970265f02.htm?resolution=HIGH>.

Las células epiteliales proceden de la célula primordial (célula madre o Stem cell, en inglés), que se encuentran en el epitelio basal del limbo corneal, situadas en las palizadas de Vogt. Éstas células son también llamadas columnares por su disposición en columna, colocadas muy juntas las unas a las otras. Las células basales proliferan transformándose en células aladas y posteriormente en células superficiales. Las células superficiales tiene una forma plana y poligonal con un diámetro de entre las 40 y 60 μm y tiene un espesor de entre 2-6 μm ¹⁹. En la superficie de su cara externa tiene unos procesos llamados microvilli que se asocian a un glicocalix, gracias a esta unión la capa mucínica de la película lagrimal se adhiere facilitando que la lágrima se estabilice sobre la superficie corneal²⁰. El final de la diferenciación de las células epiteliales se produce con la descamación de las células superficiales en la película lagrimal. El proceso de diferenciación requiere de aproximadamente unas 7 a 14 días²¹.

La función del epitelio como barrera a estímulos externos es fundamental para la córnea. Las células epiteliales forman una capa de espesor uniforme (50-56 μm), de gran regularidad, por su denso y complejo entramado intercelular a través de diferentes

uniones, permitiendo el paso a pequeñas moléculas entre las células necesarias para el correcto mantenimiento de la córnea e impidiendo el paso a microorganismos no deseados, a excepción de: *Pseudomona aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* y *Corynebacterium spp4*, que pueden traspasar el epitelio intacto.

En este tejido existen tres tipos principales de uniones: Uniones estrechas que ponen en contacto células vecinas e impiden el paso del líquido lagrimal y sus componentes químicos; Uniones adherentes, también llamadas Hemidesmosomas, que unen haces de actina entre células vecinas; Uniones gap o comunicantes, que permiten el paso de iones y pequeñas moléculas solubles en agua.

Entre las células epiteliales columnares y la membrana de Bowman hay una membrana basal de 60 a 65 nm de espesor, que es similar a otras membranas basales en diversos tejidos. Las células basales están conectadas con la membrana basal por hemidesmosomas²².

1.2.2. Membrana de Bowman

La membrana de Bowman es una capa de tejido acelular transparente de aproximadamente 12 μm . Esta capa acelular está presente en primates no encontrándose en muchos mamíferos. Está constituida principalmente por fibrillas uniformes de colágeno tipo I. y se adhiere a la membrana basal epitelial por medio de fibras de colágeno tipo VII. Las fibras de colágeno de esta membrana, son sintetizadas y secretadas por los queratocitos del estroma. Además de las fibras de colágeno, ésta membrana está

compuesta por proteínas que contribuyen a la compleja adherencia al epitelio, incluyendo fibronectina. Esta capa no puede regenerarse, aunque recientemente se ha demostrado que después de la ablación con láser excimer, la córnea es capaz de regenerar un epitelio normal incluso en ausencia de esta membrana²³.

1.2.3. Estroma

El estroma es la capa más gruesa de la córnea, constituye el 90% del espesor corneal. Tiene un grosor aproximado de 500-540 μm y está compuesto principalmente de colágeno y proteoglicanos, tan sólo el 2-3% del volumen estromal está ocupado por componentes celulares. El colágeno y los proteoglicanos son fabricados por los fibroblastos (también conocidos como queratocitos). Los fibroblastos tiene una forma plana, de modo que se ubican paralelos a la superficie corneal y se entrelazan unas células con otras a través de sus extensiones, mediante uniones tipo gap. Se conoce que participan en la estabilidad de las lámelas y juegan un papel primordial en la cicatrización después de la cirugía refractiva corneal²⁴.

El colágeno constituye más del 70% del peso seco de la córnea y es fundamentalmente de tipo I, con cantidades más pequeñas del tipo II, V, VI²⁵. Las fibrillas de colágeno en la córnea tienen un diámetro uniforme de aproximadamente 25 nm y están ordenadas en unas 200 a 250 láminas paralelas a la superficie corneal teniendo todas las fibras una dirección igual dentro de cada lámina que van de limbo a limbo, pero a menudo se comunican con las capas adyacentes intercambiando sus fibrillas, formando lámelas en red²⁶ (ver figura 4). La red lamelar presenta diferencias regionales, entrecruzándose más

densamente en el tercio anterior que en los dos tercios posteriores. Las lamelas sólo están adheridas laxamente entre sí.

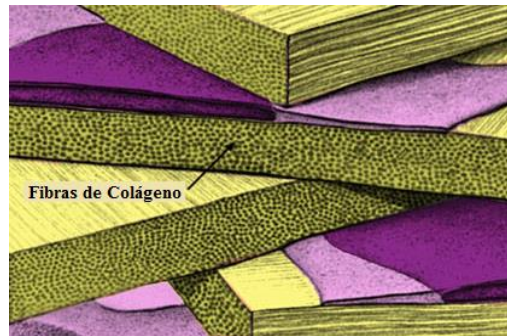


Figura 4. Ordenación de las fibras de colágeno del estroma

Ópticamente, el estroma consiste en una serie de cilindros (fibras de colágeno) paralelos a la superficie con un diámetro de entre 22,50-35 nm y con una distancia entre ellos de 41,40 nm rodeados de una sustancia con un índice de refracción diferente las fibras de colágeno. Con esta ordenación las fibras de colágeno forman unas 300 lamelas que van de limbo a limbo ²⁶. Esta disposición parece ser responsable de la transparencia corneal, al ser el radio de las fibras inferior a la mitad de la longitud de onda de la luz visible (400-700 nm) y al mantener un orden y una distancia entre ellas relativamente homogénea. Cuando un rayo de luz incide sobre una fibra de colágeno la dispersión de esta luz es cancelada por la interferencia de otros rayos dispersos, permitiendo el paso a través de la córnea de aproximadamente el 95% de la luz que recibe en una longitud de onda de 500 nm²⁷.

1.2.4. Capa Dúa

Una sexta capa de la córnea fue descubierta en 2013 por un equipo de científicos de la Universidad británica de Nottingham. Está situada entre el estroma y la membrana de Descemet mide tan solo 15 micrómetros de espesor. Parece ser una capa muy resistente e impermeable al aire, capaz de soportar hasta 2 bares de presión. Desde el punto de vista clínico podría relacionarse con algunas enfermedades como la hidropesía aguda, descematocele y distrofias pres-Descemet ²⁸.

1.2.5. Membrana de Descemet

La membrana de Descemet es la membrana basal del endotelio. Esta membrana tiene un grosor que aumenta gradualmente a lo largo de la vida, siendo de 2 μm al nacer alcanzando en la edad adulta un espesor de entre 8-12 μm ²⁹. Se compone principalmente de colágeno tipo VII y cuenta también con colágeno tipo IV, laminina y fibronectina³⁰. La función principal de esta membrana es actuar como barrera para impedir la penetración del humor acuoso, evitando por tanto el edema estromal para mantener la transparencia corneal. La membrana de Descemet no se regenera tras una ruptura, aunque las células endoteliales aumenta su superficie para cubrir la zona de ruptura ³¹.

1.2.6. Endotelio

Se trata de una monocapa de células que cubren la superficie posterior de la membrana de Descemet en un patrón de mosaico bien organizado, presentándose como una superficie

lisa, permitiendo así mantener unas buenas condiciones ópticas. Las células endoteliales son uniformes de unas 5 μm de grosor y 20 μm de anchura y poligonal, principalmente hexagonales (ver figura 5). La densidad celular en adultos jóvenes es de aproximadamente 3500 células / mm^2 . Con la edad se produce una disminución de la densidad celular en este tejido. Las células endoteliales no proliferan en el ser humano, por lo que cuando mueren, las células vecinas cubren el espacio modificando su tamaño (polimegatismo) y su forma (pleomorfismo). Se cree que el número mínimo de células endoteliales necesarias para mantener la transparencia corneal es de 700 a 1000 células / mm^2 . Estructuralmente no muestran adhesiones especializadas hacia la membrana de Descemet, si bien existen interdigitaciones intercelulares y algunos desmosomas. La función del endotelio es regular el fluido que entra a la córnea desde la cámara anterior, mediante un sistema de transporte de iones ³².

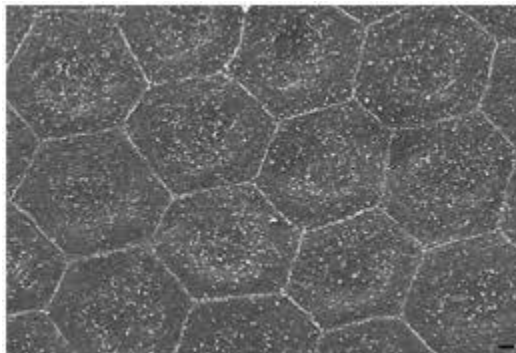


Figura 5. Endotelio.

1.3. MEDIDAS BIOMÉTRICAS ESTUDIADAS

1.3.1. Paquimetría Corneal

La medida del grosor corneal es conocida como paquimetría corneal. El ojo humano tiene por lo general entre 500 y 600 μm de espesor corneal en su parte central, y entre 600 y 800 en la zona periférica¹⁶.

1.3.2. Cámara Anterior

Es la cavidad del ojo que se encuentra delimitada en su parte anterior por el endotelio y por su parte posterior, por la cara anterior del iris y del cristalino (ver figura 6). Dicha cámara está rellena de humor acuoso que circula libremente y aporta los elementos nutritivos necesarios para mantener las necesidades fisiológicas de la córnea y del cristalino³³.

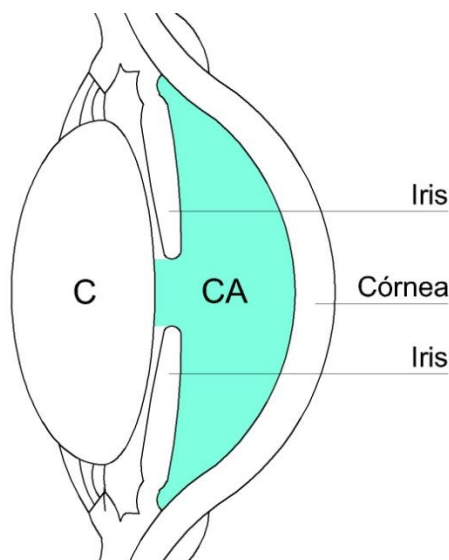


Figura 6. Cámara anterior

El ojo del recién nacido tiene un PCA de unos 1,50-2,90 mm ³⁴⁻³⁵, este parámetro biométrico normalmente alcanza su profundidad máxima a los 15 años de edad ³⁶, siendo el valor medio en la edad adulta de 3-4 mm en el ojo emétrepe ³⁴⁻³⁵.

1.3.3. Longitud Axial

La longitud axial (LA) del globo ocular es la distancia desde el vértice corneal de la superficie anterior de la córnea hasta la retina (ver figura 7). La LA aumenta durante el crecimiento y este aumento es debido principalmente al aumento de la cavidad vítrea y en menor medida al aumento de la cámara anterior ³⁷⁻³⁸.

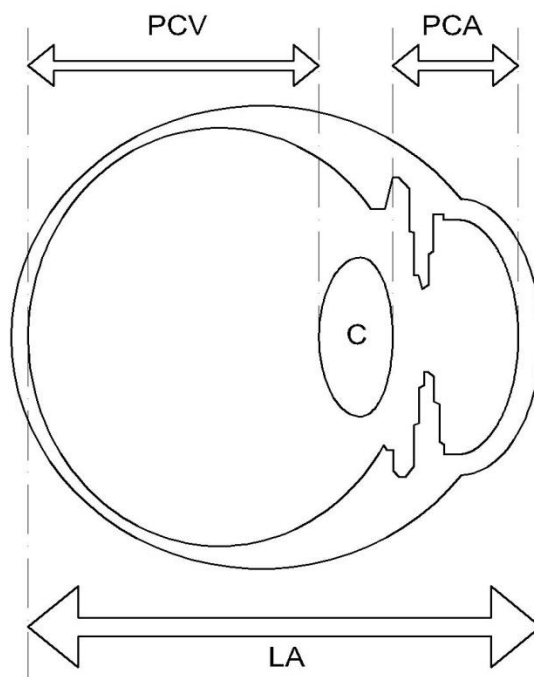


Figura 7. Longitud Axial

En el nacimiento el valor medio de la LA es de unos 19,50 mm. Durante el proceso de emetropización el ojo crece aumentando la longitud axial hasta alcanzar valores de entre 22-25 mm^{34 35, 39}. La mayor parte del crecimiento axial del ojo sucede entre los 3 y los 6 meses de vida, alcanzando prácticamente el tamaño del ojo adulto, a los tres años de edad⁴⁰. Pero no es hasta los 13 años cuando ésta medida biométrica alcanza la longitud del ojo adulto emétrepe⁴¹. Este aumento en la LA causaría un cambio brusco hacia la miopía pero es compensado por otros cambios que se producen en el resto de las estructuras oculares⁴². La evidencia muestra que cada componente del sistema visual tiene una estrecha interacción con las demás estructuras oculares durante el proceso de maduración⁴³.

1.3.4. Radio Corneal Posterior

La superficie corneal posterior tiene una forma de menisco cóncavo siendo su radio medio de 6,80 mm y su potencia de -5,90 D, muy inferior al poder refractivo de la primera superficie corneal. Esto es debido a que la superficie corneal posterior separa dos medios (córnea y humor acuoso) con índices de refracción muy similares¹⁷.

1.4. CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

Durante mucho tiempo la comunidad científica, ha tratado de buscar soluciones que permitieran compensar o corregir los errores refractivos de sus pacientes. Hasta el siglo XX, la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo se compensaban mediante el uso de gafas o lentes de contacto. A partir de entonces, se empezaron a desarrollar diversas

técnicas quirúrgicas, con el fin de eliminar el error refractivo sin ayuda de ningún soporte óptico. Con la aparición del láser excimer, las técnicas de cirugía refractiva se han hecho más fiables y precisas, gracias en parte a las nuevas tecnologías topográficas, que permiten un mejor examen y conocimiento de la córnea.

1.4.1. Laser in situ keratomileusis (LASIK)

La palabra griega queratomileusis significa literalmente “escultura” de la “córnea”. En 1949 José Barraquer, oftalmólogo español residente en Colombia, fue el primero en desarrollar la queratoplastia refractiva ⁴⁴. Se trataba de una cirugía lamelar corneal para la corrección de los errores refractivos. La técnica de la “queratomileusis” consistía en realizar un flap corneal completo mediante un microqueratomo, que era congelado para poder tallarlo con un torno y conseguir de esta manera la forma óptima para corregir el error refractivo. Este lentículo posteriormente era implantado, normalmente, con suturas. Esta práctica no se extendió, debido a sus efectos secundarios (el astigmatismo inducido por las suturas entre otros) y por la difícil técnica de congelación. Fue Ruiz y Rowsey en los años ochenta quienes desarrollaron la técnica queratomileusis in situ ⁴⁵ que consistía en eliminar tejido del lecho estromal en vez del flap, aunque los resultados no fueron muy previsibles ni satisfactorios. No fue hasta la aplicación del Láser Excimer como herramienta para el tallado del tejido estromal en 1985, cuando se desarrolló la técnica LASIK con la que se obtuvieron resultados más predecibles y satisfactorios. La Food and Drug Administration (FDA) no aprobó la cirugía ocular LASIK hasta el año 1999.

El láser excimer se desarrolló en la década de los 70 aunque no fue hasta los 80 cuando se utilizó en oftalmología. Dicho láser produce una luz dentro del espectro de los

ultravioletas longitud de onda de 193 nm, que permite realizar fotoablaciones con una precisión microscópica inferior a 1 micra.

1.4.1.1. Técnica

Esta técnica consiste en la creación de un flap corneal con una profundidad de menos de 100 μm , mediante un microqueratomo mecánico o mediante una foto-disrupción con láser de femtosegundo, dejando la membrana de Bowman y el epitelio virtualmente intactos, así como una charnela para dejar unido el flap corneal a la córnea. Posteriormente, se realiza una fotoablación del tejido estromal con el láser excimer (ablacionando tejido en el centro del eje visual para corregir la miopía), Terminado el proceso de tallado, se vuelve a reubicar el flap en la posición original para que se adhiera por adhesión natural al lecho estromal (ver figura 8).

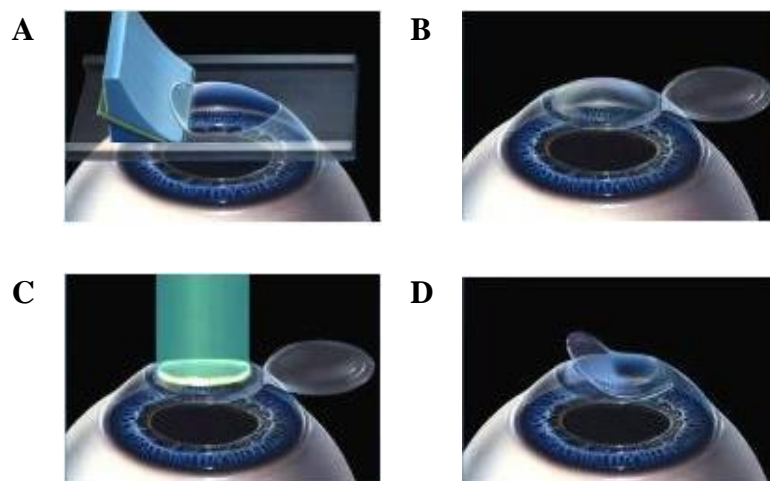


Figura 8. Técnica LASIK. A: creación flap corneal con microqueratomo; B: retirada flap corneal; C: fotoablación con láser excimer; D: recolocación flap

Fuente: <http://www.laservision.com.gt/cirurgiarefractiva.htm>

1.4.2. Photorefractive keratotomy (PRK)

La PRK, fue la primera técnica quirúrgica para la corrección del error refractivo que no utilizaba un microqueratomo, sino el láser excimer. Esta técnica se desarrolló para eliminar la miopía mediante la ablación directa de la córnea con el láser y no fue aprobada por la FDA hasta 1995.

1.4.2.1. Técnica

El primer paso para la realización de la PRK, es la eliminación del epitelio corneal. Este se puede llevar a cabo directamente con el láser excimer o con una solución alcohólica para ayudar a des-epitelizar la córnea para posteriormente retirar el epitelio con una espátula o bisturí o con el empleo de alcohol diluido y un bastoncillo de celulosa. Tras retirar el epitelio, se aplica el láser excimer sobre la membrana de Bowman y el estroma anterior para así corregir el error refractivo. Cuando finaliza la cirugía, se cubre la córnea con una lente de contacto terapéutica para facilitar la re-epitelización y reducir el dolor moderado a severo que se produce en el postoperatorio inmediato (ver figura 9).

La respuesta cicatricial puede dar lugar a una disminución en la transparencia corneal llamada “haze”. En la actualidad, para reducir la aparición de este haze, se aplica mitomicina C una vez finalizada la ablación con el láser excimer⁴⁶.

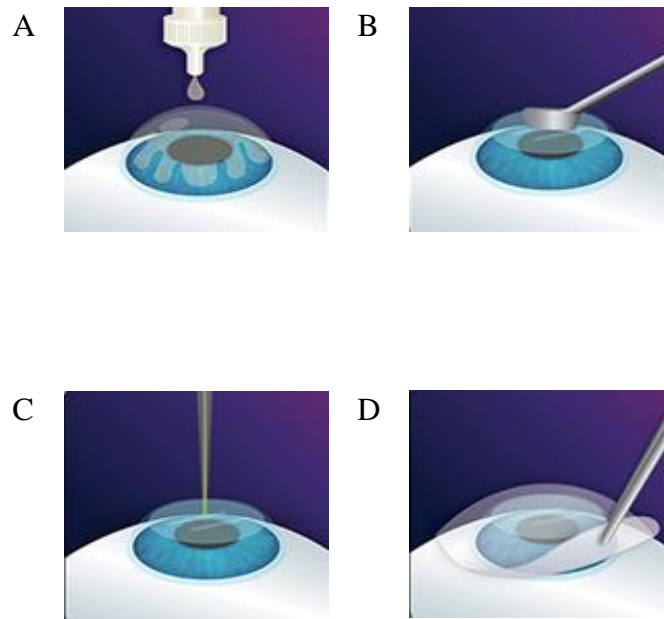


Figura 9. Técnica PRK. A: instilación solución alcohólica; B: retirada epitelio; C: fotoablación con láser excimer; D: colocación de LC

Fuente :<http://quierolasik.com/servicios/blade-free-prk/>

1.4.3. Cambios topográficos en la cara posterior corneal

El análisis topográfico de la córnea ha sido motivo de numerosos estudios en pacientes tratados con cirugía refractiva. Entender, comprender y preveer cómo se va a comportar la córnea ante una cirugía refractiva, es la clave para el éxito de la intervención.

En la actualidad, la ectasia corneal después de la cirugía refractiva es una de las complicaciones iatrogénicas más temidas. La causa principal de la ectasia es el corte con el microqueratomo y el debilitamiento posterior de la córnea al tallar la lente. Las bandas de colágeno del estroma corneal están organizadas de limbo a limbo entrecruzándose en ángulos de 90 grados. Esta especie de uniones puentes entre los extremos corneales son

seccionados con la queratotomía. Por otro lado, se produce una volatilización del tejido estromal medio al tallar el lentículo corneal refractivo. Dependiendo de la magnitud de estos factores, se puede desencadenar un aumento progresivo de la curvatura corneal en la zona tratada debido a un adelgazamiento progresivo, que ocurre meses o años después de la cirugía y que conduce a un aumento de la refracción miópica y a un mayor o menor grado de astigmatismo irregular⁴⁷. Actualmente, existen parámetros en el estudio topográfico preoperatorio que sirven para distinguir entre individuos con alto riesgo de sufrir ectasia después de LASIK de los pacientes que pueden ser sometidos con seguridad a esta intervención.

La observación de los cambios detectados en la superficie posterior corneal en pacientes operados con cirugía refractiva (LASIK y PRK) es fundamental para detectar una posible ectasia corneal⁴⁸. Esta es la razón por la que desde la aparición de instrumentos capaces de examinar la superficie corneal posterior, se han desarrollado numerosos estudios que analizan los posibles cambios en dicha superficie, en pacientes intervenidos con cirugía refractiva.

1.4.4. Hallazgos encontrados con el Orbscan

El **Orbscan** fue uno de los primeros instrumentos en ser introducido en la práctica clínica para valorar la superficie corneal posterior. Este dispositivo, proyecta secuencialmente sobre el ojo 20 ranuras de luz en la parte izquierda y 20 en la parte derecha, produciendo imágenes múltiples del ojo con una lámpara de hendidura. Estas imágenes se utilizan para calcular un modelo matemático de la córnea y de la superficie anterior del cristalino usando un software que analiza las medidas de elevación para el cálculo de la topografía

corneal anterior y posterior, de la paquimetría corneal, y de la profundidad de la cámara anterior (PCA).

En los pacientes operados de LASIK, se encontró que la elevación en la cara posterior de la superficie posterior corneal aumentaba tras la cirugía. Este hallazgo podía sugerir una evidencia temprana de ectasia corneal ⁴⁹⁻⁵¹. Sin embargo, y aunque algunos pacientes con cambios de curvatura posterior tuvieron un deterioro visual progresivo que requirió lentes de contacto rígidas o un trasplante de córnea para restaurar la visión ⁵²⁻⁵³, la mayoría de los pacientes permanecían sin cambios.

A raíz de lo anterior, se llevaron a cabo numerosos estudios que encontraron una relación entre esta posible ectasia y el espesor del lecho estromal, siendo la frecuencia de ectasia mayor en los pacientes con menor lecho estromal ^{49,54}. Este hallazgo marcó los límites actuales a la hora de realizar el flap corneal, dejando un grosor mínimo de lecho estromal para evitar una ectasia corneal.

Los cambios en la elevación posterior de la córnea encontrados en pacientes operados de LASIK, que pudieran llevar a pensar en una ectasia corneal, podrían no encontrarse en los pacientes operados de PRK. De hecho, si bien ambas técnicas quirúrgicas producen la volatilización del tejido estromal para tallar el lentículo corneal refractivo, la PRK no realiza una sección con el microqueratomo de las fibras de colágeno. El resultado de esta investigación mostró que al igual que sucedía en los pacientes operados de LASIK, en los pacientes operados con PRK también se encontraron cambios en la elevación posterior corneal cuando fueron estudiados con Orbscan ⁵⁵.

Cuando se analizaron los cambios en la superficie posterior en los pacientes operados con PRK, mediante Orbscan, se observó un desplazamiento hacia delante en la zona central,

hallando el mayor cambio a la semana de tratamiento y que seguía progresando hasta los 6 meses después del tratamiento, momento en el que se producía una estabilización⁵⁵⁻⁵⁶. Por otro lado, se halló una disminución significativa de la elevación posterior periférica⁵⁷.

El desplazamiento hacia delante de la superficie corneal posterior resultó ser más prominente en ojos con menor espesor corneal preoperatorio y una mayor miopía que requiere mayor ablación láser. Tras el seguimiento durante un año de estos pacientes, no se observó un adelgazamiento corneal progresivo, ni se observaron cambios en la curvatura de la córnea, lo que descarta una verdadera ectasia corneal⁵⁵.

Algunos investigadores, tras los hallazgos anteriores, decidieron estudiar los cambios en la PCA, para ver si se producía un aumento en esta variable, que se pudiera correlacionar con un desplazamiento hacia delante de la córnea. Curiosamente hallaron justo lo contrario, una disminución de la PCA de unas 15 μm que fue estadísticamente significativa⁵⁸, no pudiendo demostrar que efectivamente existiera una ectasia corneal. De este modo trataron de dar explicación a lo encontrado mediante dos hipótesis: la primera decía que los cambios encontrados pudieron deberse a un patrón diferencial de hinchazón en la periferia corneal posterior, lo que explicaría tanto el aumento de la elevación central de la superficie córnea posterior como la disminución de la PCA⁵⁷; y la segunda, cuestionaba la fiabilidad del dispositivo para cuantificar los efectos de la cirugía refractiva con láser⁵⁸. La segunda fue la más aceptada y por lo tanto fue la vertiente más estudiada, dado que con anterioridad a estos estudios, ya se había cuestionado la fiabilidad de la medida paquimétrica con Orbscan. De este modo, concluían que los valores paquimétricos de este dispositivo pueden estar subestimados y ser menos precisos después de LASIK y PRK⁵⁹.

1.4.5. Comparativa entre Orbscan y Pentacam

Con la aparición de otro instrumento capaz de estudiar ambas superficies corneales llamado **Pentacam**, comenzaron los estudios comparativos entre Orbscan y Pentacam para dar más luz sobre una posible ectasia corneal en pacientes operados de cirugía corneal.

Cuando se evaluaron los cambios en la superficie posterior tras el LASIK con ambos dispositivos, se encontró un aumento significativo de la elevación posterior de 29 μm con Orbscan y de 2.50 μm con Pentacam, no llegando este último a alcanzar significación estadística ⁶⁰⁻⁶¹. El valor hallado con Pentacam fue comparable con las variaciones en la medida de la elevación posterior encontrada cuando se estudiaba la repetitividad del mapa de elevación posterior del Pentacam en sujetos normales (2.60 μm) ⁶². Por este motivo, la medida de la cara posterior de la córnea con Pentacam parece más fiable en pacientes operados de LASIK que la medida obtenida con Orbscan. Un estudio realizado por Pérez-Escudero ⁶³ ha demostrado a través de un modelo de ojo híbrido porcino, que la medida del radio posterior corneal se puede obtener con una alta capacidad de repetición con Pentacam y que la superficie posterior no se ve afectada por los cambios o asimetrías generadas en la superficie anterior corneal cuando es evaluada con este instrumento.

Respecto a los cambios en la PCA tras el LASIK cuando se analizó esta medida con Pentacam, al igual que sucedía con Orbscan, también se encontró una disminución significativa de la PCA tras la cirugía refractiva ⁶⁰⁻⁶¹. Estos resultados han sido interpretados como un posible artefacto en la medida de estos instrumentos, debido a un cambio en el tamaño de la imagen de la superficie posterior, producida por la aplanación de la primera superficie corneal tras el tratamiento refractivo ⁶⁴.

El Orbscan ofrece un mapa de elevación de la superficie anterior y de la superficie posterior corneal. Estos mapas de elevación, como se ha explicado con anterioridad, son creados a través de un modelo matemático que utiliza los datos de elevación de ambas superficies aportados por múltiples secciones en hendidura de la córnea. Las imágenes de la superficie posterior se obtienen a través del estroma y del epitelio corneal. Después de la cirugía refractiva, las condiciones para la medida de la córnea posterior son diferentes pues la potencia de la cara anterior de la córnea ha cambiado y la paquimetría corneal también cambia. Por lo tanto, la aparente ectasia de la córnea posterior hallada con el Orbscan puede explicarse por el cambio en la magnificación de la superficie posterior de la córnea después de la cirugía LASIK. Este error en la medida de curvatura corneal posterior con este instrumento tras la modificación de la primera superficie corneal con cirugía refractiva, fue calculado a través de un modelo de ojo teórico por Nawa y col. en 2005 ⁶⁵. El valor del error calculado, resultó comparable con los cambios hallados y que hacían sospechar de la existencia de una posible "ectasia" corneal. Por lo tanto, según estos resultados con Orbscan, no obtendríamos unas medidas directas y fiables de la superficie posterior de la córnea, ya que tendríamos que aplicar unos cálculos matemáticos que ajustasen la medida obtenida por el instrumento.

En el caso del Pentacam, estos errores en la magnificación de la imagen de la segunda superficie corneal tras la modificación de la primera superficie, parece que han sido resueltos por el fabricante. De hecho, el manual del instrumento así lo especifica ⁶⁶, afirmando que el software que utiliza este aparato realiza la corrección de dicho artefacto óptico.

1.4.6. Hallazgos encontrados con el Pentacam

A continuación se expondrán los hallazgos encontrados mediante Pentacam tras la realización de la cirugía refractiva corneal para la corrección de la miopía.

En primer lugar, se han encontrado cambios tempranos en la superficie posterior tras la intervención quirúrgica. Al día siguiente de la cirugía, varios autores observaron un aumento significativo en la pendiente de la superficie posterior corneal ^{63 67}. Estos cambios parece que se mantienen durante la primera semana, mostrándose en algunos estudios aún significativos ⁶⁷ mientras que en otros estudios estos cambios ya no tenían significación estadística ^{60,63,68,67}. En cualquier caso, se observa una tendencia hacia la recuperación de los parámetros con el tiempo. A la semana de realizar la cirugía, los cambios encontrados en la curvatura tangencial posterior ya no eran estadísticamente significativos, aunque otros estudios sí han observado una continuación de estos cambios a la semana de la cirugía. En todos los casos se observaba una tendencia hacia valores preoperatorios que se recuperaban al mes de tratamiento ^{60,68,67}. Tampoco se encontraron cambios significativos al mes de tratamiento, cuando se analizó la elevación posterior, siendo esta medida independiente del espesor corneal residual y de la profundidad de la ablación ⁶⁸. El análisis de los cambios en elevación posterior a más largo plazo tampoco mostró cambios significativos ⁶⁹.

Al mes de tratamiento, se estudió la elevación posterior a lo largo de cuatro zonas ópticas: córnea central y tres áreas concéntricas de 2, 4, y 6 mm de diámetro, observando un aumento significativo de la elevación posterior en casi todas las regiones, excepto para el diámetro de 6 mm, que exhibió un leve desplazamiento hacia atrás, aunque no fue

significativo. Todos los valores volvieron a los niveles originales después de 6 meses del tratamiento con láser excimer ⁷⁰.

Se han estudiado también los cambios en la asfericidad corneal (Q) tras la cirugía refractiva corneal. Estos estudios revelaron que tras el primer día de tratamiento se producen cambios significativos en la Q ⁶³. Al mes de la cirugía, algunos autores seguían observando cambios significativos ⁷¹ que también fueron hallados a los tres meses del tratamiento refractivo ^{71 72}, retornando a valores preoperatorios a los 6 meses de la cirugía. Se encontró pues una tendencia hacia una asfericidad más positiva después de la ablación miópica ($0,35 \pm 0,44$) y una tendencia hacia una asfericidad más negativa después de la ablación hipermetrópica ($-0,64 \pm 0,31$) ⁷².

Cuando la asfericidad corneal se estudió a lo largo de varias zonas ópticas, se encontró que el valor Q en la superficie corneal posterior mostró un cambio hacia más positivo siendo estadísticamente significativo al mes del LASIK miópico en todos los diámetros excepto en el de 9 mm, que mostró un incurvamiento. Dicho de otra manera, encontraron un aplanamiento central y un cambio hacia radios más curvos en la zona periférica ⁷³. Estos cambios disminuyeron significativamente a los 6 meses, alcanzando valores del mes de post-tratamiento y con una evidente tendencia hacia valores preoperatorios.

Por otro lado, se ha estudiado si los cambios en la asfericidad corneal de la superficie posterior podían tener una relación con la profundidad en la ablación. Para poder comprobarlo, clasificaron a los pacientes en función de la profundidad de la ablación quirúrgica. Al igual que en los anteriores estudios, se encontró un aumento de la asfericidad al día y a la semana de la cirugía refractiva. También se encontró un mayor incurvamiento en la cara posterior cuanto más profunda era la ablación. Estos cambios retornaron a valores preoperatorios al mes de la cirugía ⁶⁷.

Estos resultados, parece que avalan la teoría de que los cambios encontrados con Pentacam en la superficie posterior de la córnea en etapas tempranas tras la cirugía refractiva, pueden deberse a un factor de cicatrización, probablemente relacionada con la inflamación de la córnea periférica ⁷⁴.

Con Pentacam, también se han encontrado cambios en la medida de la PCA tras la cirugía refractiva corneal para la corrección de la miopía. En estos estudios se ha encontrado una disminución de la PCA de $60 \pm 80 \mu\text{m}$, que fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) al mes y a los 3 meses tras la cirugía refractiva ⁶⁸, no retornando a valores preoperatorios a los 6 meses de la cirugía ($50 \pm 60 \mu\text{m}$) como sucedía con el resto de los parámetros estudiados ⁶¹.

Sin embargo, en otro estudio coetáneo llevado a cabo por Nishimura y col. ⁶⁰ no encontraron cambios significativos en la PCA tras la cirugía corneal. Sus resultados mostraban una reducción de la PCA de tan sólo $3 \mu\text{m}$ a la semana y de $2 \mu\text{m}$ al mes del tratamiento. Posteriormente, este mismo grupo volvió a analizar estos datos en el 2009 ⁷⁵, dividiendo a los pacientes en dos grupos en función de la edad. Grupo 1 pacientes menores de 40 años ($30,4 \pm 4,2$ años) y Grupo 2 pacientes mayores de 40 años ($45,8 \pm 5,1$ años). Tras analizar los datos al mes de la cirugía respecto de los datos preoperatorios, observaron que en el Grupo 1 se producía una disminución significativa ($p < 0,001$) en la PCA de $40 \mu\text{m}$, mientras que el Grupo 2, no se encontraron diferencias significativas en la PCA. También se observó una disminución del volumen de la cámara anterior aportada por el Pentacam de $9,5 \text{ mm}^3$ en el Grupo 1 y de $7,4 \text{ mm}^3$ en el Grupo 2, siendo tan sólo estadísticamente significativo el cambio en el Grupo 1 ($p < 0,05$). En este estudio se sugirió que, la disminución de la PCA tras la cirugía refractiva en el grupo de menores de 40 años, podría ser debida a una mayor demanda acomodación, tras la cirugía refractiva,

cuando los pacientes miraban el objetivo de fijación del Pentacam, aunque éste se supone situado en el infinito. En el grupo de mayores de 40 años, lo anterior no sucedía puesto que su acomodación se encontraba mermada por la edad. Sin embargo los estudio desarrollados por Nishimura no pudieron probar el aumento de la acomodación tras la cirugía LASIK. Un grupo encabezado por Liu L y col.⁷⁶ en el 2008 estudiaron la acomodación en un grupo de 48 pacientes miopes operados de LASIK miópico. En este estudio no se encontró ningún cambio en la Amplitud de Acomodación ni a la semana, ni tras un mes de la cirugía refractiva donde su AV sin compensación era del 100%.

Otra causa que podía explicar la reducción de la PCA tras la cirugía refractiva pudiera ser la enunciada en el 2008 por Nawa y col.⁷⁷. Estos investigadores sugirieron que las imágenes de Scheimpflug tras modificar la primera superficie corneal con el láser excimer, podían verse afectas por un artefacto óptico. Por este motivo, de la superficie anterior del cristalino se podían percibir con un tamaño diferente al esperado. Un año después, Rosales P y Marcos S⁷⁸ realizaron un estudio donde ratificaron que tras la cirugía refractiva miópica, el sistema Pentacam, produce un artefacto óptico por el que el cristalino parece más delgado y con una superficie anterior más plana, si no se corrigen las imágenes de Scheimpflug.

1.5. ORTOQUERATOLOGIAN NOCTURNA (OKN)

La ortoqueratología nocturna no es un procedimiento nuevo, pero en las últimas dos décadas ha experimentado un resurgimiento en cuanto a su interés clínico y de investigación. En 1976 se definió la ortoqueratología como " la reducción, modificación o eliminación de las anomalías refractivas, por la aplicación programada de lentes de

contacto”⁷⁹. Actualmente, esta definición continúa siendo válida a pesar de los cambios importantes en el diseño, en el material de las lentes y en el régimen de uso de las lentes de ortoqueratología.

La Terapia Refractiva Corneal u Ortoqueratología es una técnica que utiliza lentes de contacto de geometría inversa, especialmente diseñadas y adaptadas al ojo para modificar el contorno corneal. Estas lentes de contacto inducen un aplanamiento en la región central de la córnea, permitiendo la corrección de miopías bajas y moderadas de una manera rápida, eficaz y reversible

1.5.1. Revisión de la Literatura

El planteamiento de una investigación científica supone conocer los hallazgos previos relacionados con el objetivo del estudio provocando la necesidad de realizar una rigurosa revisión de la literatura. En el caso que nos ocupa, se pretende realizar una investigación que aporte más luz sobre el mecanismo intrínseco de la ortoqueratología nocturna. Para ello es necesario remontarnos a los orígenes de esta técnica y comprender las bases teóricas que han llevado a desarrollar la OKN de nuestros tiempos.

1.5.1.1. Origen de la ortoqueratología

Para encontrar el origen de la ortoqueratología moderna habría que remontarse a una historia sin confirmar sobre un individuo chino que se acostaba con pequeñas pesas o bolsas de arena sobre sus párpados para reducir la miopía. Aunque no fue hasta hace poco más de un siglo, con la aparición de las primeras lentes de contacto (LC) esclerales de

vidrio, cuando el oftalmólogo francés Eugene Kalt intentó modificar por primera vez la curvatura corneal con LC. Los pacientes seleccionados en este caso, fueron pacientes con queratocono a los que se les intentaba aplanar el ápex del cono mediante la adaptación plana de LC esclerales, aplicando una presión contra dicho ápex ⁸⁰. Con la llegada de las lentes corneales, surgió la posibilidad de manipular deliberadamente la forma de la córnea para modificar el error refractivo, dando lugar al comienzo de la ortoqueratología.

En la década de 1950, con la introducción de LC corneales de polimetacrilato de metilo (PMMA), los médicos comenzaron a notar en los usuarios de estas LC, cambios no deseados en la curvatura corneal y el error refractivo. En 1957 Morrison ⁸¹ tras observar a más de 1.000 pacientes miopes jóvenes durante dos años de estudio, informó que cuando a los pacientes miopes se les adaptaban LC con una curvatura más plana que la curvatura de su córnea, no se encontraban cambios en la progresión de la miopía. Estos hallazgos condujeron a realizar adaptaciones para modificar intencionadamente la miopía, mediante el aplanamiento de la córnea, surgiendo así la técnica llamada “ortofocus”.

1.5.1.2. Ortoqueratología con LC de PMMA convencionales

La técnica de ortofocus, también conocida como técnica de la lente neutra, nació en los años 60 de la mano de Janssen, para tratar de corregir el error refractivo miópico⁸². El procedimiento habitual era adaptar LC de PMMA sin potencia, cada vez más planas con la intención de producir un aplanamiento de la córnea apical y conseguir así la reducción de la miopía. Durante el porte, los pacientes compensaban el error refractivo con el menisco lagrimal que quedaba entre la lente y la córnea. Cuando se retiraban las LC, los pacientes presentaban una mejor agudeza visual sin ayudas ópticas. En el momento que se

alcanzaba la máxima corrección posible, la pauta era reducir el tiempo de porte de las lentes, siempre y cuando la corrección de la miopía persistiera a lo largo del día, que es lo que se conoce como lentes “retenedoras”. En aquella época, se publicaron varios casos y estudios clínicos, que mostraron que esta técnica resultaba ser inestable e incómoda, con tendencia a inducir astigmatismos irregulares y producir erosiones y tinciones apicales.

Durante las siguientes décadas, los entusiastas de la técnica ortofocus trataron de mejorarla, introduciendo modificaciones en la lente, para permitir un mayor centrado y estabilidad de la misma. En 1964 Neilson, Grant y May,⁸³ trataron de mejorar la técnica introduciendo modificaciones en la lente. La lente neutra tenía que tener una zona óptica con una curvatura 0,20 mm más plana que la queratometría del paciente y un diámetro igual a la lectura queratométrica plana de la córnea del sujeto. A este diámetro había que añadirle 1,30 mm para obtener el diámetro total de la LC. Por otro lado Tabb⁸⁴ incluyó otra modificación en la lente de PMMA para ayudar a mejorar esta técnica. Consistía en cambiar progresivamente la curva base de la lente en pequeños pasos e ir modificando el diámetro de la zona óptica con el tiempo, así como la curvas periféricas, según se fuera aplanando la córnea. Este entusiasta también reducía el diámetro de la lente según se iba aplanando la superficie corneal, para de este modo aumentar la estabilidad de la lente y el centrado de la misma.

La primera referencia al término 'ortoqueratología' (OK) fue en el Congreso de la Sociedad Internacional de Especialistas de Lentes de Contacto de 1962⁷⁹. Estas lentes basadas en la técnica de Tabb se utilizarían durante el día, permitiendo periodos en los que era posible prescindir de ellas. Aún con estas modificaciones, los cambios inducidos se producían demasiado lentamente y los resultados encontrados resultaban bastante variables e impredecibles. Lo más interesante de todos estos estudios es que se había

puesto de manifiesto el hecho de que adaptar lentes de contacto ligeramente más planas que la curvatura corneal, inducía su aplanamiento y la reducción de la miopía.

Durante la década de los 70 y los 80, científicos versados en el tema desarrollaron estudios clínicos que permitieron poner de manifiesto que, aunque con las LC para OK se conseguía una reducción de la miopía levemente mayor que con las LC para uso convencional, nuevamente el descentramiento de estas lentes y su inestabilidad, producían astigmatismos irregulares, siendo imposible predecir el cambio refractivo efectivo en los pacientes ^{85,86,84}.

1.5.1.3. Ortoqueratología acelerada con LC de geometría inversa

En la década de los 90, la OK experimentó un resurgimiento de la mano del desarrollo tecnológico, gracias a la aparición de nuevos materiales y diseños de LC y al desarrollo de nuevos dispositivos que permitían conocer más al detalle los cambios corneales con estas nuevas lentes. El avance más importante para la OK fue la posibilidad de fabricar lentes de geometría inversa, que aunque había sido enunciada en los años 60' por Jessen y en los 70' por Fontana ⁸⁷ no pudo desarrollarse en esa época por falta de tecnología. Las lentes de geometría inversa producían cambios rápidos en el error refractivo miópico, reduciendo los problemas asociados de descentramiento ⁸⁸⁻⁸⁹. Esta nueva técnica se bautizó como “Ortoqueratología acelerada”, debido a que los cambios inducidos sobre la córnea se realizaban en muy poco tiempo.

La estrategia de adaptación de estas lentes fue descrita por Kame en 1995 ⁹⁰ y consistía en adaptar en primer lugar LC RPG convencionales con una adaptación paralela o algo más abierta que la queratometría corneal. Posteriormente, se adaptaban varias LC de

geometría inversa hasta alcanzar el efecto final deseado. En promedio, estas lentes reducían miopías de hasta -3.50 D. La retención del efecto era bastante bueno, pasando algunos de los usuarios de estas lentes a usarlas en horario nocturno. El criterio de selección para utilizar estas lentes era los siguientes: refracciones de hasta -6 D; no más de 3 D de astigmatismo corneal; potencia queratométrica entre 40 y 46 D; no ser usuario previo de lentes de contacto rígidas; tener una edad comprendida entre los 15 y los 40 años de edad; y no tener patologías oftálmicas.

1.5.1.4. Actualidad de la ortoqueratología

En la actualidad, el avance en la fabricación de nuevos diseños de LC de geometría inversa y el desarrollo de nuevos materiales con alta permeabilidad al oxígeno, permite que con un par de lentes en uso nocturno se alcance la reducción de la miopía de manera rápida y efectiva. Todos estos cambios han dado paso a la Ortoqueratología nocturna (OKN), cuya finalidad ha sido proporcionar al individuo una buena agudeza visual durante el día utilizando LC de geometría inversa durante la noche.

La OKN está siendo utilizada en todo el mundo para la corrección de miopías bajas o moderadas, con diseños de lentes cada vez más adaptados a las necesidades del tratamiento. Son muchos los estudios que han validado el uso de esta técnica de terapia refractiva corneal, encontrando reducciones de hasta -3,33 D de media e incluso disminuciones individuales de hasta 6 D ⁹¹. Además su utilización en niños, no es sólo para la independencia del uso de compensación óptica diurna, sino también como tratamiento para el control en la progresión de la miopía. Se ha demostrado en numerosos

estudios, que la OKN consigue un menor crecimiento de la longitud axial, en comparación con otro tipo de compensaciones ópticas ¹⁻⁶.

Las lentes de última generación de OKN son diseños de geometría inversa con varias curvas, que producen un alto cierre de banda para conseguir un centrado óptimo de la LC durante la noche, para conseguir un aplanamiento central óptimo y regular. Existen varios diseños de última generación: las lentes Fargo, Contex OK, Ortolen CKR, Dreimlens y BE Desing con 3 y 4 curvas de cierre; las lentes DRL (con doble reservorio lagrimal) y OR5 oxicon 150 plus, con 5 curvas; la lente ESA de 6 curvas; y la lente CRT de Paragon con curva sigmoidea, lente que fue aprobada por la FDA para uso en régimen nocturno en 2002. Esta última lente es la que se ha utilizado para las adaptaciones realizadas durante el desarrollo de esta tesis.

1.5.1.5. Teoría del Mecanismo de la OK

Los mecanismos que inducen la remodelación de la córnea por el uso de las LC de OK, han sido motivo de estudio durante décadas. Son varias las hipótesis que se han explorado a lo largo de la evolución de esta técnica.

En los inicios de la OK, se asumió que el aplanamiento corneal inducido por la OK tradicional implicaba una flexión global corneal, aunque no se realizaron investigaciones que lo ratificasen. Se creía que la córnea se moldeaba adoptando la forma de la superficie posterior de la LC como resultado de una presión vertical de la lente sobre el ápex de la córnea. Este concepto se ha mantenido y todavía se utiliza hoy en día en muchas filosofías de adaptación de LC de geometría inversa, que eligen una LC con un radio de

zona óptica del mismo valor de la curvatura corneal deseada una vez remodelada, más un factor de aplanamiento adicional de entre 0.50 y 0.75 D denominado “factor Jessen”.⁹²

Más tarde se desarrolló la "teoría hidráulica" de la mano de Tabb⁹³. Esta teoría mantiene que las fuerzas del fluido de la película lagrimal que queda tras la lente, es responsable de inducir los cambios en la forma de la córnea. En el 2001, Caroline⁹² señaló también la importancia de la fuerza de la película lagrimal, indicando que, en la zona central, donde el grosor de la película lagrimal bajo la lente es mínima, se crea una fuerza positiva bajo la LC que es perpendicular a la superficie epitelial y que hace que la córnea central se aplane. La película lagrimal que queda entre la LC y la córnea, debe tener un espesor mínimo de 5µm, para que la adaptación sea aceptable. La presión positiva se forma debido a que en la zona de reservorio lagrimal (área de lágrima adyacente a la zona central en los 360° donde el grosor de la película lagrimal es máximo) se forma una presión negativa que crea una fuerza de “succión” produciendo un aumento de la curvatura en esa zona (ver figura 10).

Después de corregir de manera óptima la miopía con las lentes de OK los cambios refractivos no se correspondían exactamente con los cambios en las lecturas queratométricas. Esto llevó a la conclusión de que el efecto ortoqueratológico podría deberse también a otros cambios que simultáneamente podían estar ocurriendo en el ojo⁹⁴⁻⁹⁵. Posteriormente, varios estudios informaron de cambios en el espesor corneal, hallando un adelgazamiento central de unas 20 micras⁹⁶, con un engrosamiento periférico sin especificar⁹⁷.

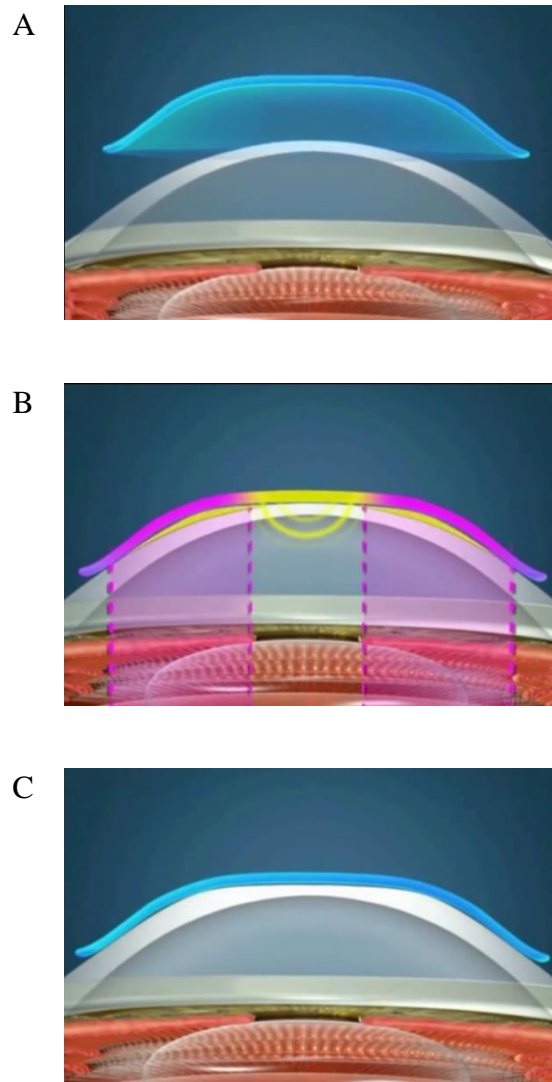


Figura 10. Teoría hidráulica de la remodelación corneal **A:** córnea previo al tratamiento OK; **B:** presiones que induce la lagrima que queda entre la LC y la cornea: presión positiva en la zona central (color amarillo); presión negativa en la zona periférica, que crea una fuerza de “succión” (color morado); **C:** cornea moldeada post-tratamiento: aplanamiento central y un aumento de la curvatura la periferia.

En 1998, Swarbrick y col.⁹⁸ sugirieron que la respuesta inicial a la OK pudiera explicarse por la redistribución del tejido corneal, en lugar de la flexión global de la córnea. Estudiando la OK acelerada encontraron que la córnea se aplanaba desde el primer día asociado a una disminución estadísticamente significativa del espesor corneal tras 28 días de uso. Además, la córnea se engrosaba a 2,50 mm del ápex corneal siendo este cambio estadísticamente significativo a los 14 días. La zona engrosada coincide con el inicio del anillo de reservorio lagrimal o, lo que es lo mismo, coincide con la curva inversa de la lente.

El adelgazamiento corneal central así como el engrosamiento corneal periférico, ha sido confirmado por diversos estudios de OKN tanto en modelos animales⁹⁹⁻¹⁰⁰, como en humanos¹⁰¹⁻¹⁰⁴ (ver figura 11).

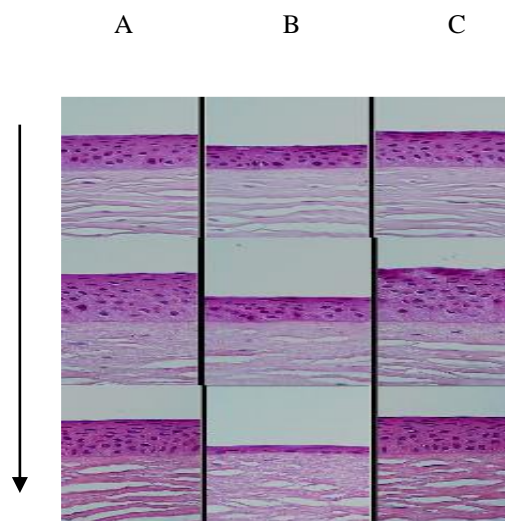


Figura 11. Redistribución celular con la OKN para miopía hasta la remodelación corneal satisfactoria. A y B: epitelio en la zona periférica ; C: epitelio en la zona central

Modificada de: <http://www.biocell.org/boc/097/0265/boc0970265f02>.

1.5.1.5.1. Mecanismos intrínsecos en la remodelación epitelial

En cuanto al proceso intrínseco de cómo se produce el adelgazamiento corneal central se han postulado varias teorías. Inicialmente se postuló que las células epiteliales eran presionadas con las LC y por consiguiente migraban fuera del área de presión central ⁹⁸. Esta teoría se basa en un trabajo anterior de Holden y col. presentada en ARVO en 1989¹⁰⁵. Ellos utilizaron un modelo animal, para probar unas lentes de elastómero de silicona. En este estudio encontraron un hacinamiento de las células epiteliales fuera del borde de la lente, lo que fue interpretado por Holden, Sweeney y Collin como un movimiento de las células epiteliales, lejos de la presión inducida por el borde de la lente. En el caso de geometría inversa, es difícil conciliar esta interpretación con el rápido inicio del efecto (en minutos) reportado por Sridharan y Swarbrick ¹⁰⁶, que encontraron una aplanación central desde el primer día.

Choo y col. en el 2004 ¹⁰⁷ observaron en un modelo animal, que la respuesta epitelial primaria en la córnea central era debida a la compresión de las células, en lugar del desplazamiento celular o de la pérdida de capas epiteliales en el centro de la córnea. Cuando una lente de OK se coloca en el ojo, se crea un sistema formado por la LC, el epitelio y la membrana Bowman, que hace que el epitelio se moldee, debido a que este tejido es la capa con un módulo de elasticidad menor. Así, las células basales epiteliales situadas en el área central de la córnea se hacen más finas y redondeadas, sin comprometer la función celular, ni la integridad estructural de los desmosomas. Simultáneamente, se produce una ralentización de la pérdida de las células intermedias y superficiales del epitelio, no existiendo ninguna influencia a nivel de la microestructura, ni observándose cambios en las microvellosidades de las células epiteliales ^{99, 108}. En la zona periférica, el epitelio corneal se engrosaba debido a un cambio morfológico hacia

una forma más alargada de las células basales y en las capas medias y más externas. Estos cambios también han sido ratificados recientemente en humanos, mediante la técnica de la microscopía confocal, por Nieto-Bona y col¹⁰⁹. La densidad celular epitelial se redujo significativamente, disminuyendo el grosor de la capa epitelial basal en el centro de la córnea, y las células superficiales aumentaron su anchura significativamente, volviendo a los valores iniciales después del tratamiento.

El engrosamiento periférico se ha reportado tanto en régimen de uso diario⁹⁸ como con la terapia nocturna¹¹⁰. Este engrosamiento periférico no es únicamente de origen epitelial, sino también de origen estromal. Algunos autores como Alharbi y Swarbrick¹¹⁰ informaron concretamente que ese engrosamiento era de origen principalmente estromal. El engrosamiento estromal ha sido ratificado en estudios histológicos de animales¹⁰³ donde se observaron cambios significativos a los catorce días de uso de lentes de OK¹¹¹.

La disminución del espesor epitelial central y el aumento de grosor periférico con las lentes de OKN para miopía fueron ratificados por Lu F. y col. en 2008¹¹². Estos autores evaluaron la maleabilidad de la superficie corneal en respuesta a la OKN, estudiando cómo se modificaba la forma del epitelio con el uso de las lentes. El estudio investigó los cambios inducidos por OKN en la superficie corneal en pacientes con miopía e hipermetropía, analizando las medidas del espesor epitelial mediante una OCT de polo anterior y la forma de la superficie corneal mediante la topografía corneal a intervalos de 15, 30 y 60 minutos de usar las LC. Concluyeron que los cambios en el epitelio corneal aparecen desde el primer momento que se colocan las LC, encontrando cambios significativos desde los primeros 15 minutos de uso. En el caso de los sujetos miopes, el espesor epitelial central se redujo mientras que en los hipermétropes se observó el efecto

contrario, un engrosamiento central unido a aplanamiento en el epitelio periférico. En ambos casos el error refractivo se redujo sin variaciones en el astigmatismo¹¹²

1.5.1.6. Variaciones estromales y endoteliales tras el uso de OK

Hay poca evidencia de cambios en el estroma corneal central o cambios celulares endoteliales, por el uso de las lentes de OKN.

A través de la microscopía confocal en el 2003, se encontraron pequeñas variaciones en la densidad de los queratocitos del estroma anterior durante la primera semana de tratamiento ¹¹³, aunque dos años más tarde, en el 2005, Alharbi y col.¹¹⁴ no fueron capaces de detectar cambios en la densidad de los queratocitos ni en el estroma anterior ni en el posterior, tras 3 meses de uso de OKN.

Una posible explicación para el aumento de grosor corneal periférico de origen estromal, fue descrito en el 2005 por Alharbi A. y col ¹¹⁵. Estos investigadores describieron un edema corneal poco común tras el uso nocturno de lentes de OKN. Se trata de un edema estromal hipóxico con inhibición de la respuesta en la zona central. Este edema fue también descrito por Wang y colaboradores ¹¹⁶. La inhibición de edema en la zona central de tratamiento se debe a una menor acumulación de lactato en el epitelio central ante una situación de hipoxia. El lactato y / o el agua presente en el epitelio central se mueve hacia la periferia media de la córnea debido a la presión positiva que ejerce la lente en la zona central y que no existe en la periferia. Esta hipótesis puede ser la explicación para los cambios sutiles en el espesor estromal, en la córnea media-periferica, durante el uso de OK. Esta última teoría fue apoyada por Swarbrick HA y col. en 2005 ¹¹⁷ que observaron el efecto del edema corneal en sujetos con lentes de bajo DK y con lentes

de moderado DK. Estos autores encontraron no sólo un menor edema corneal en los pacientes con lentes de mayor DK, sino que también era mejor el efecto ortoqueratológico. Recientemente otro estudio llevado a cabo por Nieto-Bona y col.¹⁰⁹ ratificó los cambios estromales a nivel celular encontrando que la densidad estromal se mantiene sin cambios con el tratamiento refractivo, aunque se activaron numerosos queratocitos que volvieron a niveles basales tras la interrupción del uso de las LC.

Respecto a los cambios endoteliales tras el uso de lentes de OKN existen algunas investigaciones que indican que no se producen modificaciones la densidad celular endotelial aunque sí se han descrito cambios en la morfología de las células¹⁰⁹.

En un estudio de Hiraoka y col.¹¹⁸ no se observaron cambios tras un año de LC de OK. Fue Nieto-Bona y col.¹⁰⁹ en 2011 quienes al evaluar los cambios morfológicos en la córnea central mediante microscopía confocal, informaron por primera vez de cambios en todas las capas de la córnea con el uso de lentes OK durante un año. Encontraron una reducción en el grosor epitelial corneal así como un cambio en la morfología de estas células. En el estroma, observaron una activación de numerosos queratocitos y en el endotelio se encontró un aumento significativo del polimegatismo no observandose variaciones en la densidad de las células endoteliales. Todos los cambios retornaban a valores basales tras interrumpir un mes el tratamiento. Los cambios endoteliales han sido confirmados en un estudio reciente¹¹⁹ que analizó los cambios en el endotelio tras siete años de uso de lentes de OK con un microscopio endotelial. Estos investigadores no hallaron cambios en la densidad endotelial, pero si encontraron una disminución del 1,50 % en la proporción promedio de células hexagonales.

1.5.2. Cambios topográficos en la cara posterior

Como se ha puesto de manifiesto a lo largo de esta introducción la corrección del error refractivo con OKN, es similar al de las técnicas de cirugía refractiva láser, donde el cambio de curvatura en la primera superficie corneal da lugar al efecto refractivo deseado. El cambio en la potencia corneal apical, puede representar entre el 70 y el 100% de los cambios refractivos observados con las terapias refractivas. En el caso de la OKN el aumento del grosor epitelial periférico, parece que contribuye con un aumento de la aberración esférica, lo que contrarrestaría el error refractivo miópico. Teniendo en cuenta que la córnea representa los dos tercios de la potencia total del ojo, el estudio de los cambios anatómicos inducidos en dicha estructura durante el tratamiento OKN, resulta fundamental para comprender el mecanismo por el cual las lentes de geometría inversa produce la corrección total del error refractivo en el ojo.

Como se ha comentado anteriormente, la OKN produce cambios queratométricos corneales, pero estos cambios no explican en su totalidad los cambios refractivos. En la actualidad existen varias teorías que intentan explicar el mecanismo por el cual la OKN corrige completamente el defecto miópico. Una de ellas, y objeto de interés de la presente tesis doctoral, es la que establece que se produce una flexión total de la córnea. Sin embargo la teoría más extendida, propone que los cambios refractivos se corresponden única y exclusivamente a un cambio en la curvatura anterior de la córnea, no encontrando ningún cambio significativo en la superficie posterior que indique una flexión corneal.

En 1997 Mountford J.¹²⁰ desarrolló una fórmula que intentaba explicar el cambio refractivo en función de los cambios en la excentricidad analizando conjuntamente el aplanamiento central y el incurvamiento periférico. Aunque estos conceptos han

proporcionado una explicación más completa, no pueden explicar la totalidad del cambio refractivo, por lo que parece que los cambios corneales son más complejos.

En esa misma época, Swarbrick y col.⁹⁸ investigaron los cambios corneales topográficos tras la OKN. Mediante el análisis de los cambios sagitales y del diámetro de la zona de tratamiento a través de la fórmula de Munnerlyn¹²¹ (ver figura 12). Esta fórmula está basada en un modelo matemático desarrollado para calcular la profundidad de ablación en la PRK, asumiendo que la curvatura de la córnea posterior no cambia.

$$t_0 \cong -1.1 \left[\frac{S^2 D}{3} \right]$$

Figura 12. Fórmula de Munnerlyn

t_0 : profundidad de ablación; S: diámetro de ablación en PRK (en metros); D: cambio de refracción deseado (en dioptrías), asumiendo un índice de refracción n de la córnea del 1.3771

Con esta fórmula encontraron que los cambios en la sagita, podían explicar mejor los cambios refractivos que analizando tan solo los cambios en la Sim-K o los cambios en la potencia apical^{98, 110}. Concluyeron que los cambios en la superficie anterior son suficientes para explicar los cambios refractivos, sin la necesidad de postular la flexión corneal. La conclusión del estudio de Swarbrick y col.⁹⁸ representa un fuerte apoyo a la teoría de que los cambios en la curvatura corneal anterior durante la OK representan la causa principal para la corrección del error refractivo, siendo este cambio debido a una redistribución del estroma corneal anterior y del tejido epitelial, en lugar de una flexión de la córnea posterior. Esto ha sido aceptado por la mayoría de la comunidad científica aunque los resultados de esta investigación no dejan de ser aproximaciones, puesto que a

la hora de realizar los cálculos matemáticos con la fórmula de Munnerlyn no se consideraron las diferencias individuales en el diámetro de la zona aplanada, tomando como diámetro el valor de 5,25 mm y se menospreció la asimetría evidente en los cambios del espesor corneal encontrados en este artículo ⁹⁸. En el 2004, Gerner y col analizaron esta misma fórmula para comparar el cambio en la refracción en la OKN basada en una sección de la córnea elíptica, llegando a la conclusión de que esta fórmula subestima el cambio en la refracción ocular.

En otro estudio más reciente llevados a cabo por Chan y col.¹²² en 2010 se investigó la relación entre el cambio de refracción manifiesta en pacientes tratados con OKN y el cambio en otras dos variables: en el poder apical corneal y en el poder máximo de la córnea, mediante dos fórmulas respecto a las dos variables. Los cálculos mostraron que la fórmula que utilizaba los cambios en la poder apical corneal subestimaba el cambio de refracción en $0,34 \pm 0,57$ D y la fórmula que utilizaba los cambios en el poder máximo corneal, sobreestimaba el cambio de refracción en $0,23 \pm 0,57$ D

Las fórmulas desarrolladas hasta el momento no terminan de explicar completamente los cambios refractivos que se producen tanto con la OK, como con la OKN. Quizás estas dificultades sean debidas a la premisa que asumen estas fórmulas, que es que la superficie posterior no varía. Aunque son pocas las investigaciones que analizan los cambios en la superficie posterior de la córnea tras la OKN, hay evidencias ^{123,124, 125} de que la superficie posterior de la córnea puede cambiar con el uso de lentes de la OKN, lo que apoyarían la teoría de la flexión corneal.

Uno de los primeros estudios en reportar cambios en la superficie posterior tras el uso de lentes de OKN, fue el realizado por Owens y col. ¹²³ en 2004. Este grupo utilizó las imágenes de Purkinje para investigar los cambios en el espesor corneal y en el radio de

curvatura de la superficie posterior de la córnea, durante un mes de uso de OK en 19 pacientes miopes jóvenes. Las medidas fueron realizadas dos horas después de retirar la lente de contacto. Los hallazgos tras una semana de uso incluyeron un aplanamiento significativo en el centro (diámetro 1,25 mm) y en la media periferia (diámetro 2,50 mm) de la superficie corneal posterior ($p = 0,04$ y $p = 0,013$, respectivamente), sugiriendo que el aplanamiento de la superficie corneal anterior se acompaña de un aplanamiento de la superficie posterior durante las primeras etapas de adaptación de uso de lentes de OKN.

Ese mismo año Jolín y col.¹²⁴ también sugirieron que puede haber cambios "internos" oculares, además de los efectos obvios del uso de lentes de OKN en la curvatura corneal anterior. Este grupo llegó a esta sugerencia tras comprobar que las aberraciones de alto orden aumentan con el uso de lentes de OKN y el cambio no puede explicarse únicamente por las modificaciones en la córnea anterior, concluyendo que el uso de lentes OKN también puede afectar a la curvatura corneal posterior y, posiblemente, a otras estructuras ópticas intraoculares.

Sin embargo, Stillitano y col.¹²⁶ no encontraron cambios significativos en superficie posterior de la córnea tras 8 días de tratamiento con lentes de OKN. Este grupo analizó el mapa de elevación de la cara posterior corneal con Orbscan en 14 pacientes ($31 \pm 8,43$ años) miopes de $-2,24 \pm 0,98$ D a los que se les adaptó lentes de OKN. Las medidas se realizaron inmediatamente después de retirar las LC. Tras este tiempo no se encontraron cambios ni cuando se analizó el punto de elevación más alto, ni cuando se analizó el punto más bajo. Aunque los resultados de este estudio se deben observar con cautela, puesto que hay estudios que demuestran que el Orbscan tiene una falta de rigor a la hora de medir la superficie posterior corneal cuando la cara anterior de la córnea se aplanan⁶⁵⁻
¹²⁷. Los estudios referenciados, como se ha explicado con anterioridad, encontraron que

tras la cirugía refractiva LASIK se producía un aumento en la elevación de la cara posterior de la córnea y que era el resultado de un artefacto óptico por los cambios en la primera superficie corneal. Por este motivo es posible que si el grupo de Stilliano y col.¹²⁶ no encontraron cambios en la superficie posterior. Sería plausible pensar que si se corrigiesen los datos de este estudio con los modelos matemáticos desarrollados por varios autores⁶⁵⁻¹²⁷, posiblemente obtuvieran cambios.

En el 2008 Tsukiyama y col.¹²⁸ estudiaron a nueve mujeres jóvenes con miopía moderada de $-2.85 \pm 0,46$ D. A los pacientes se les examinó con Pentacam a las 2 semanas, 1 mes y a los 2, 4, 6 y 12 meses de uso de LC de OKN. Los autores analizaron el mapa tangencial de la cara posterior corneal, no encontrando cambios significativos en ninguno de los tiempos analizados. Por otro lado se analizó el valor máximo de la PCA, no encontrando cambios estadísticamente significativos. Las medidas de este estudio fueron realizadas en un rango de seis horas después de retirar la lente, lo que puede interferir en los resultados, puesto que las variables estudiadas no son constantes a lo largo del día¹²⁹.

En 2009 Walline y col.² se plantearon como hipótesis que los niños miopes que utilizaban lentes de OKN, presentan un menor crecimiento de la longitud axial en comparación con los usuarios de LC blandas. Para ello estudiaron durante 2 años a un grupo de 28 niños adaptados con OKN, comparando los cambios en la PCA, espesor del cristalino y profundidad de la cámara vítrea mediante biometría ultrasónica con otro grupo de niños usuarios de LC blandas. Un dato reseñable en sus resultados y a la que los autores no le dieron relevancia, quizás porque no era el objetivo principal del estudio, fue que encontraron una disminución en la PCA de 0.010 mm a los 2 años de tratamiento en el grupo de OKN. Esta reducción no fue estadísticamente significativa, probablemente

porque la miopía siguió progresando con un aumento de la longitud axial de 0.25 mm en ese periodo. Por tanto, sería razonable que en ese tiempo la PCA creciera en igual proporción y no que disminuyera, como sí lo hizo la cámara vítrea.

En el 2010 Chen y col.¹²⁵ estudiaron a un grupo de 28 miopes jóvenes con miopía media de $-2,95 \pm 0,88D$ a los que se les adaptó lentes OKN para investigar los cambios de Sim-K anterior y posterior con Pentacam durante un periodo de 6 meses de uso. Las medidas se realizaron al día, a la semana y a 1, 2 3 y 6 meses. En la superficie posterior se observó un cambio estadísticamente significativo hacia radios más planos, el primer día tras el uso de las lentes de OKN, volviendo a los parámetros pre-tratamiento a la semana de portar de las lentes. Al igual que sucedía en el estudio de Tsukiyama, las medidas no se realizaron en el mismo momento del día, sino que se realizaron en un rango de entre dos y ocho horas después de retirar la lente, lo que puede interferir en los resultados, puesto que las variables estudiadas no son constantes a lo largo del día¹²⁹.

En el 2011 Queiros y col.¹³⁰ analizaron los cambios corneales tras el uso de OKN y los compararon con dos técnicas refractivas LASIK en miopes moderados, de características similares en los 3 grupos a estudio. El grupo de OKN estaba formado por 20 miopes jóvenes ($-3,41 \pm 0,76 D$). A todos los sujetos se les realizó pruebas pre-tratamiento y al menos 3 meses después del tratamiento. Los autores analizaron los cambios en la elevación posterior de la córnea a lo largo de todo el meridiano horizontal a intervalos de un mm desde el centro y no encontraron cambios estadísticamente significativos en la superficie posterior corneal. Sin embargo, sus resultados muestran una tendencia hacia una disminución en la elevación de la superficie posterior en el centro y a un milímetro de él, tras 3 meses de comenzar el tratamiento ortoqueratológico. En el grupo del LASIK no cambia la elevación posterior en el centro de la córnea, pero aumentó a un milímetro del

centro, aunque no de forma significativa. Este estudio no especifica en qué momento tras retirar la LC se realizaron las medidas.

Otro estudio a corto plazo, fue el llevado a cabo por Yoon JH y Swarbrick ¹³¹ en 2013. En él se estudiaron a 18 sujetos ($25,1 \pm 3,7$ años) con miopía ($-2,64 \pm 0,99$ D) usuarios de LC de OKN y los compararon con un grupo control usuarios de LC RPG mediante un sistema combinado de topógrafo corneal y facómetro óptico. Los autores encontraron un cambio en la asfericidad posterior que fue estadísticamente significativo a los 4 y los 7 días de tratamiento. Además, comprobaron que la curvatura posterior de la córnea variaba hacia radios más grandes (menos potentes en valor absoluto), aunque este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Las pruebas se realizaron, entre 8 y 10 horas después de retirar las lentes de OKN al día siguiente de comenzar el tratamiento y tras 4, 7 y 14 días desde su inicio. Este estudio es interesante, puesto que analiza los cambios en un corto periodo de tiempo, donde el efecto ortoqueratológico aún no está completamente establecido y donde se produce una reversibilidad del tratamiento a lo largo del día. Aún así, encuentran cambios en la Q de la superficie posterior tras 8 horas después de retirar la LC. Se necesitarían estudios a largo plazo con éste instrumento para poder evaluar una posible flexión.

2. JUSTIFICACIÓN

A lo largo de la introducción se ha expuesto que existen varias técnicas para corregir la miopía aplanando la curvatura de la superficie anterior de la córnea para disminuir la potencia refractiva del ojo ⁸⁻⁹. Con la OKN la corrección se produce de manera reversible¹⁰ a través de un moldeo corneal, mientras que con la cirugía refractiva corneal la corrección de la miopía puede realizarse de forma definitiva, mediante la fotoablación corneal.

El mecanismo intrínseco exacto por el que la OKN corrige el error refractivo no es del todo bien conocido, tal y como se ha argumentado durante la introducción. En la actualidad existen dos teorías sobre el mecanismo intrínseco de esta terapia refractiva. Una de ellas es la remodelación de la primera superficie corneal, en la que se modifica principalmente el epitelio y se encuentran cambios en estroma anterior, que dan como resultado un cambio en los radios corneales de la superficie anterior. Y la segunda sería la flexión global de la corneal en la que se cree que además de la remodelación de la primera superficie corneal para la corrección del error refractivo, el uso de las lentes de contacto de OKN influiría sobre todas las capas de la córnea, afectando finalmente a la forma de la segunda superficie corneal.

El creciente uso de estas lentes de geometría inversa en uso nocturno para la corrección del error óptico y como terapia para el control del crecimiento de la miopía, junto con la necesidad de clarificar el mecanismo intrínseco de esta terapia refractiva corneal, hace que se justifique el objetivo de la presente tesis doctoral. El estudio de cómo influye el tratamiento ortoqueratológico sobre la totalidad del segmento anterior del ojo.

Como se ha podido observar a lo largo de la introducción, los estudios sobre la superficie posterior de la córnea o sobre la PCA en pacientes tratados con lentes de geometría inversa en régimen de uso nocturno son escasos y existe controversia entre ellos. A su

vez, no existen estudios que muestren los cambios inducidos en la curvatura corneal posterior en ambos meridianos principales, ni sobre la profundidad de la cámara anterior que pudieran demostrar una flexión corneal. Los pocos estudios que analizan la superficie posterior utilizan cada uno de ellos una metodología diferente y diferentes técnicas de medida. Por este motivo, y para comprender mejor lo que sucede con la OKN, durante el desarrollo de esta tesis, además del estudio de los cambios en la curvatura de la superficie posterior y de la PCA tras el uso de lentes de geometría inversa, también se van a analizar otras técnicas quirúrgicas para la corrección de la miopía que se basaba en un principio semejante a la OKN y que cuentan con una mayor investigación sobre los cambios en la superficie posterior.

Dentro de las técnicas quirúrgicas que existen en la actualidad, en esta tesis nos vamos a centrar concretamente en dos: Láser-Assisted in situ Keratomileusis. (LASIK)¹³² y Photorefractive Keratotomy (PRK). Con éstas técnicas se consigue una corrección óptima del error refractivo, modificando teóricamente tan sólo la forma de la primera superficie de la córnea.¹³³

La cirugía refractiva y la OKN se basan en el mismo concepto, sin embargo estudios realizados por Queiros A y col.¹³³ en el 2010 comprobaron que el análisis cuantitativo de los perfiles topográficos muestra notables diferencias sin embargo, los cambios topográficos parecen similares cuando se comparan los mapas de curvatura, debido a que en ambas técnicas existe un aplanamiento central y un aumento de la curvatura en la media-periferia corneal. En el tratamiento no quirúrgico encontraron una zona óptica más estrecha y una incurvación en la media periferia mayor que en el tratamiento quirúrgico.

Un año más tarde, este mismo grupo analizó por primera vez los cambios corneales en la cara anterior y posterior de la córnea en el meridiano horizontal tras OKN y la

compararon con dos técnicas refractivas LASIK¹³⁰, mediante el mapa de elevación. En la cara anterior volvieron a poner de relevancia las diferencias entre las técnicas refractivas y la OKN, encontrando una menor disminución de la elevación central con la técnica no quirúrgica.

Tras interpretar estos resultados, postularon que un aumento de potencia en ortoqueratología se podía justificar por un incremento de la elevación paracentral, causada por la redistribución del tejido, mientras que el LASIK es un procedimiento ablativo donde la redistribución de tejido del centro a la periferia no es probable que se presente.

En la superficie posterior, en el grupo de LASIK estándar se encontró un aumento de la elevación posterior central de 0,09 μm y de 0,28 μm en el LASIK Customizado, no siendo estadísticamente significativo en ninguno de los dos casos. En cambio, en el grupo de OKN, la tendencia fue hacia un aplanamiento central de la superficie posterior a los 3 meses de comenzar el tratamiento, encontrando una disminución de la elevación central de la córnea posterior de 0,90 μm , que no llegó a ser estadísticamente significativo.

Todo lo expuesto anteriormente pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo nuevos estudios que analicen los cambios en la cara posterior a más largo plazo, con el fin de analizar si el aplanamiento de la superficie posterior encontrada con el uso de la OKN continúa aumentando, en cuyo caso pudiera alcanzar valores estadísticamente significativos o bien este aplanamiento desaparezca. En el caso, de que continuara aplanando nos encontraríamos ante una evidencia de cambio en todas las estructuras corneales con la OKN. Si con el tiempo este aplanamiento encontrado en los primeros meses de tratamiento, disminuye, retornando a los valores preoperatorios se consolidaría

la teoría que propone que los cambios con la OKN solo afectan a las primeras capas de la córnea.

Actualmente, no hay ninguna investigación que explique las causas de los cambios, llamados paradójicos por algunos autores, esto es, el cambio en la PCA post-cirugía refractiva obtenida con Pentacam. Una de las teorías estudiadas que podrían explicar este hallazgo, sería un aumento en la acomodación en pacientes operados de cirugía refractiva. En el año 2007 Prakash G y col.¹³⁴ estudiaron la relación AC / A en 61 pacientes operados de miopía con la técnica refractiva LASIK, durante los 9 meses posteriores a la cirugía, encontrando una disminución significativa a la semana y al mes de seguimiento, volviendo a los valores preoperatorios a los 3 meses y 9 meses después de la cirugía. Este hallazgo muestra que la acomodación en pacientes operados de cirugía refractiva no varía.

Otra teoría para explicar la reducción de la PCA fue sugerida por Nawa y col.⁷⁷ en el 2008. Ellos sugirieron que la disminución en la PCA era el resultado de un artefacto óptico. Las imágenes de la superficie anterior del cristalino se verían afectadas por los cambios producidos en la primera superficie corneal. Este efecto también haría que la superficie corneal posterior de la córnea post-LASIK apareciera más pronunciada. Ambos artefactos harían que la PCA pareciera menos profunda. Según el fabricante del Pentacam, se hicieron correcciones para superar este problema post-LASIK y evaluar la curvatura posterior real con el trazado de rayos con Pentacam.⁷⁷, aunque no especifica nada de este efecto en la cara anterior del cristalino. Nawa y col. no analizaron qué cantidad del cambio encontrado en la profundidad de la cámara anterior era debido a este artefacto sugerido o a otra posibilidad que pudiera estar parcialmente relacionado como: la acomodación. La PCA podría disminuir con el esfuerzo de la acomodación del paciente

para fijar un objetivo cercano cuando el error de refracción miope se ha corregido después de la cirugía refractiva con láser. Curiosamente se han encontrado cambios en el tamaño pupilar que acompañan la disminución de la PCA que podrían sugerir cambios en la acomodación, o bien podrían deberse a una magnificación de la imagen⁷⁸. En este estudio 22 de los 30 ojos analizados mostraron una disminución en el diámetro pupilar. El diámetro medio de la pupila disminuyó en $0,22 \pm 0,34$ mm en el postoperatorio ($P = 0,002$), lo que según estos autores, apoyaría la hipótesis de la acomodación. Si el cambio acomodativo es responsable de estos cambios, la disminución de PCA se encontraría también en los pacientes que utilizan LC de OKN, puesto que se aplana igualmente la primera superficie corneal.

Resumiendo podemos afirmar que en la actualidad existen pocos estudios que evalúen los cambios en la superficie posterior corneal tras la adaptación de OKN con una tecnología conveniente existiendo discrepancia entre los hallazgos de las investigaciones anteriormente comentadas. Las diferencias entre estudios posiblemente sean debidas los diferentes diseños y metodologías de las investigaciones, que utilizan diferentes tecnologías, y cuyo tamaño de muestra algunos casos es muy pequeña o de tan sólo un género o de diferente raza. Creemos que el hecho de que en la actualidad exista controversia sobre este posible efecto de la OKN sobre la superficie posterior de la córnea justifica el inicio de una investigación que valore los posibles cambios inducidos por la OKN en esta estructura. A este hecho se suma el importante auge y aumento del uso de esta técnica en población infantil debido a los recientes hallazgos en el control de la miopía que hacen aún más necesario clarificar si la córnea posterior está comprometida en los cambios refractivos. Por otro lado, comparar los hallazgos con los cambios encontrados en la misma estructura en las técnicas de cirugía refractiva que corrigen la

miopía mediante el aplanamiento de la superficie corneal anterior puede contribuir a realizar un estudio global que permita comprender mejor los cambios encontrados en la PCA tras el aplanamiento de la primera superficie corneal.

3. HIPÓTESIS

“La OKN induce cambios en la ACD y en el radio posterior de la córnea como resultado de una flexión global de la córnea que contribuye al cambio refractivo y se muestra reversible con la interrupción del tratamiento.”

4. OBJETIVOS

1. Estudiar prospectivamente los cambios en el polo anterior analizando la profundidad de la cámara anterior y el radio corneal posterior mediante el Pentacam, en el ápex corneal y a lo largo del meridiano horizontal y vertical de la córnea en pacientes adultos jóvenes tratados con lentes de OKN durante un año.
2. Comprobar la reversibilidad de los posibles cambios encontrados en el anterior objetivo tras interrumpir el tratamiento durante 15 días.
3. Valorar la existencia de un artefacto óptico introducido por la aplanación de la primera superficie corneal en la medida de la PCA con Pentacam, mediante el análisis retrospectivo de los cambios en esta variable entre un grupo adaptado con OKN y otros dos grupos sometidos a cirugía refractiva miópica (un grupo de LASIK y otro de PRK) con parámetros corneales y refractivos semejantes.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para abordar los objetivos planteados en esta tesis, se han diseñado 3 estudios que nombraremos en los siguientes apartados como Estudio 1, 2 y 3. Los dos primeros estudios son de tipo longitudinal y prospectivo con un periodo de seguimiento total de 12 meses y 15 días. El tercero es un estudio transversal y retrospectivo.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital Carlos III de Madrid, España y los protocolos de los estudios se adhirieron a los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes fueron informados de los procedimientos del estudio y de sus objetivos. La idoneidad de los sujetos para la inclusión en el estudio fue valorada previamente al inicio de la investigación. En dicha visita, se les informó verbalmente y se les entregó documentación escrita sobre el tratamiento de OKN que firmaron si finalmente eran incluidos y en la que se informaba a los pacientes sobre el objetivo de esta técnica, así como de los riesgos más destacados que pueden suceder con esta terapia así como de las diferentes opciones para la corrección de la miopía que existen en el mercado (ver anexo 1). Posteriormente, los sujetos que reunían los criterios de inclusión y que decidieron voluntariamente participar en el estudio tuvieron que firmar como señal de compromiso un consentimiento informado (ver anexo 2) con toda la información necesaria sobre el desarrollo de la investigación y en el que se comprometían a acudir a las diferentes revisiones programadas en el estudio y en el que accedían a que sus datos fueran utilizados para esta investigación. Esto se repitió para cada uno de los estudios en los que participaron.

5.1. RECLUTAMIENTO

En el **estudio 1** se evaluaron los cambios en el polo anterior de pacientes adultos jóvenes a los que se les adaptó lentes de OKN durante un periodo de tiempo de 12 meses. Los

participantes fueron informados del protocolo y los objetivos del estudio. Los sujetos que se incluyeron en este estudio fueron reclutados a través de carteles informativos distribuidos por la Universidad Complutense de Madrid, donde se especificaba que se necesitaban voluntarios para realizar una investigación sobre el tratamiento de la OKN. Durante el tiempo del estudio a los participantes se les proporcionaría un tratamiento con lentes de OKN durante un año y ellos se comprometían a acudir a las revisiones correspondientes.

Se les explicó en qué consistía el tratamiento, dejando claro que el uso de lentes de contacto era de régimen nocturno para reducir la miopía y que de este modo no fuese necesario utilizar compensación óptica para poder ver correctamente durante el día. Los participantes tenían que cumplir los criterios de inclusión y mostrar interés en el tratamiento. Un total de 54 personas se pusieron en contacto con el equipo de investigación, momento en el que se les informó de manera oral sobre el protocolo del estudio y de los criterios de inclusión. De estos, 16 no fueron incluidos en el estudio final: 12 sujetos por no cumplir todos los criterios de inclusión y 4 de ellos por aludir razones personales.

Este estudio prospectivo y longitudinal, se desarrolló en un único centro, reclutando a treinta y ocho sujetos miopes jóvenes de raza caucásica (20 hombres y 18 mujeres) a los que se les adaptó lentes de OKN de Paragon modelo CRT HDS 100 (Paragon Vision Sciences, Mesa, AZ). Las variables biométricas estudiadas a lo largo de un año fueron: PCA y RCP, en el ápex corneal y en varias localizaciones corneales a lo largo del meridiano horizontal y vertical, así como los cambios en LA. De los 38 sujetos reclutados, 4 de ellos tuvieron que abandonar el estudio: 1 de ellos por tinciones centrales grado dos en la escala de Efron durante la adaptación de las lentes de OKN, 2 de ellos

fueron incapaces de acudir a las citas de seguimiento y 1 de ellos por un cambio de residencia que hizo imposible acudir a las citas marcadas. La edad media de los voluntarios incluidos en este estudio fue de $25,62 \pm 3,57$ años y su miopía media fue de $-2,02 \pm 0,88$ D con un astigmatismo bajo de $-0,36 \pm 0,29$ D. Para el estudio 1 planteado en esta tesis se planificaron cuatro visitas: previo al tratamiento (medida basal) y a los 15 días, 1 mes y 12 meses después de comenzar el tratamiento.

En el **estudio 2** se evaluó la reversibilidad de los cambios inducidos por la OKN en el polo anterior, tras un año de tratamiento, interrumpiendo el uso de las lentes de geometría inversa durante 15 días. Para ello se solicitó a los sujetos del estudio 1 que participaran en este segundo estudio. El diseño del mismo fue de iguales características que el anterior: prospectivo longitudinal y unicéntrico. En él se analizaron los cambios introducidos en la PCA y el RCP, en el ápex corneal y a lo largo del meridiano horizontal y vertical de la córnea, así como en la LA, tras interrumpir el tratamiento OKN.

De los 34 sujetos que participaron en el primer estudio, 23 accedieron a interrumpir el tratamiento y entrar en este nuevo estudio. De estos 23 sujetos 13 eran hombres y 10 mujeres, con una edad media de $25,43 \pm 3,33$ años y una miopía baja o moderada de $-2,25 \pm 0,99$ D y un astigmatismo bajo de $-0,33 \pm 0,27$ D. En este segundo estudio, se compararon los siguientes momentos a lo largo del tiempo: previo al tratamiento, al año del uso de las lentes de OK y 15 días tras la interrupción del tratamiento.

El **estudio 3** se diseñó para comprobar la posible existencia de un artefacto óptico en la medida de la PCA cuando es evaluada con Pentacam en sujetos en los que se modifica la queratometría de la primera superficie corneal para corregir la miopía. Para ello, se utilizaron los datos de varios sujetos que fueron tratados para la corrección de la miopía con varias técnicas refractivas: OKN, cirugía refractiva miópica LASIK y cirugía

refractiva PRK. Los pacientes que se reclutaron estaban emparejados de acuerdo a edad, queratometría, PCA y refracción, los cuales fueron agrupados dentro de 3 grupos en función de la técnica refractiva utilizada. El diseño del estudio 3 fue retrospectivo y longitudinal, con una muestra final de cincuenta y nueve sujetos miopes de raza caucásica (27 eran hombres y 32 mujeres). En él, se compararon los resultados de las PCA de los 3 grupos a estudio, en dos momentos en el tiempo: antes del tratamiento y tras 6 meses de tratamiento. Los datos aportados directamente por Pentacam fueron analizados y comparados con los datos corregidos matemáticamente a través del ojo teórico de Legendre. La corrección se basó en la suposición de que el instrumento no corrigiera el error óptico producido por los cambios queratométricos y paquimétricos tras los tratamientos refractivos analizados.

Para corregir la imagen de la PCA post-tratamiento que daría el instrumento si el software del Pentacam no corrigiera el artefacto óptico tras el tratamiento refractivo, se utilizó un modelo de ojo teórico basado en óptica paraxial (ver anexo 3). En primer lugar calculamos teóricamente la PCA que daría el Pentacam si no corrigiera el error óptico tras el tratamiento refractivo. Para ello partimos de la imagen de la PCA pre-tratamiento que nos proporciona el instrumento y a la que llamaremos de aquí en adelante PCA_0. Con este dato y los datos de la queratometría anterior y posterior corneal (Sim-K de la superficie anterior y posterior) y la paquimetría central pre-tratamiento, se calculó la PCA objeto (PCA real). Con la premisa de que con el tratamiento refractivo esta medida no debería cambiar, se calculó la imagen de la PCA post-tratamiento teórica que nos mediría el Pentacam si el software del mismo no corrigiese el error óptico. Para este cálculo se utilizaron los datos queratométricos y paquimétricos post-tratamiento y PCA objeto del sujeto. A la imagen post-tratamiento calculada teóricamente la llamaremos de aquí en

adelante “PCA_1T” y a la imagen post-tratamiento que nos da el Pentacam la llamaremos PCA_1. El siguiente paso, fue calcular la PCA post-tratamiento corregida. Para ello los valores obtenidos de PCA_1T se restaron a la medida de PCA_0, dando el valor del error óptico. Este valor, a su vez, se restó al valor de la PCA_1, dando como resultado la PCA post-tratamiento corregida, que de aquí en adelante llamaremos “PCA_1C”. Esto se llevó a cabo en los tres grupos: OKN, LASIK y PRK.

Todos los sujetos incluidos en este estudio firmaron un consentimiento donde permitían el uso de sus datos para esta investigación (ver anexo 4), cumplimentando un documento de “Consentimiento de Datos Personales” conforme a la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y el Real Decreto 994/1999, de 11 de Junio por el que se aprueba el Reglamento de Medidas de Seguridad). Cincuenta y nueve sujetos con una edad media de $25,3 \pm 6,7$ años, fueron incluidos en este estudio. Estos sujetos fueron tratados para reducir su miopía mediante diferentes técnicas. A veintiuno de estos participantes se les adaptó lentes de OKN, otros diecinueve fueron operados con la técnica refractiva LASIK y a los diecinueve restantes se les operó con la técnica refractiva PRK. Los 59 sujetos tenían una edad media de $28,42 \pm 4,61$ años, una miopía baja o moderada de $-2,26 \pm 0,56$ D, $-2,05 \pm 0,64$ D, $-2,37 \pm 0,61$ D y un astigmatismo bajo de $-0,56 \pm 0,24$ D, $-0,48 \pm 0,28$ D $-0,32 \pm 0,29$ D respectivamente para el grupo de LASIK, PRK y OKN.

5. 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para los **estudios 1 y 2** fueron los siguientes: hombres o mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 30 años de edad, con una refracción

ocular de -0,50D a -4,5 D de miopía y un astigmatismo inferior a 1,50, así como una agudeza visual con la mejor compensación de al menos 0,04 log MAR en ambos ojos.

La refracción manifiesta inicial de cada participante, se realizó de forma subjetiva mediante un foróptero y se utilizó como medida basal.

Fueron excluidas aquellas personas que en el momento del reclutamiento estuvieran utilizando LC rígidas permeables al gas, así como aquellos sujetos que tuvieran alguna enfermedad ocular o sistémica y aquellos pacientes que hubieran sido sometidos a alguna cirugía ocular. También fueron excluidas aquellas mujeres que estaban embarazadas o que previesen quedarse embarazadas durante el tiempo del estudio. A los usuarios de lentes de contacto hidrofílicas se les instruyó para dejar de usar sus LC durante al menos 4 semanas antes del comienzo del estudio.

Todos los sujetos incluidos en el **estudio 1** se comprometieron a estar disponibles en las visitas de seguimiento previstas para el seguimiento ortoqueratológico: Pre-tratamiento, 15 días, 1 mes y 12 meses después de iniciar el tratamiento. En el **estudio 2** los sujetos participantes pertenecían al primer estudio y para poder participar en este segundo estudio se comprometieron a dejar el tratamiento durante 15 días y a acudir a una última visita de seguimiento.

Los pacientes del **estudio 3** fueron sujetos sometidos a tratamientos refractivos LASIK o PRK en el centro donde se estaba desarrollando la presente investigación, de las que se dispusiese de medidas de Pentacam, agudeza visual y autorrefractómetro previo al tratamiento y tras 6 meses después de la cirugía. El grupo de pacientes tratados con OKN fueron pacientes que habían participado en los estudios anteriores.

Los criterios de inclusión, fueron los siguientes: hombres o mujeres con edades comprendidas entre los 19 y los 32 años de edad, con una miopía entre $-0,50D$ a $-4,50 D$ y un astigmatismo inferior a $1,50$ y cuya agudeza visual con la mejor compensación fuera de al menos $0,04 \log \text{MAR}$ en ambos ojos, como se puede comprobar los mismos criterios refractivos que para los dos experimentos previos. Además se estableció un nuevo criterio de inclusión: la paquimetría central previa, que debía estar comprendida entre las 600 y $514 \mu\text{m}$ y una PCA previa debía estar comprendida entre los $3,04$ y $3,65$ mm.

Fueron excluidos aquellos sujetos que tuviesen alguna enfermedad sistémica u ocular.

5.3. PROCEDIMIENTOS

5.3.1. PROCEDIMIENTOS REFRACTIVOS

5.3.1.1. ADAPTACIÓN OKN

La lente utilizada para el desarrollo de la investigación fue la lente Paragon CRT HDS 100 (Paragon Vision Sciences) distribuidas en España por Interlenco S.A.. Su diseño presenta una cara anterior especular a la posterior la cual se divide en tres zonas (ver figura 13) una zona central esférica, una curva sigmoideal intermedia y una última zona que es una recta.

La adaptación de las lentes fue realizado por el mismo contactólogo de acuerdo con el protocolo del fabricante, mediante el siguiente procedimiento de adaptación: (1) Los parámetros de las lentes se determinaron utilizando la regla de cálculo proporcionada por el fabricante, para elegir la primera lente de prueba. (2) Se evaluó si la forma de la lente era adecuada mediante fluoresceína, procediendo a realizar si fuese necesario cambios en

los parámetros de las lentes para obtener un patrón fluorescente óptimo (ver figura 14).

(3) La adaptación fue satisfactoria en primera instancia cuando tras una noche de uso se encontraba en la topografía el patrón en ojo de buey típico (ver figura 15) tras el uso de las lentes de OKN (cuando no se halló, se procedió a los ajustes para conseguir el patrón topográfico deseado). (4) La adaptación óptima y el alta de la adaptación contactológica se valoró a los 15 días desde el comienzo del tratamiento donde debe encontrarse el patrón en ojo de buey antes mencionado y un defecto refractivo neutro o cercano y con una agudeza visual óptima sin compensación óptica.

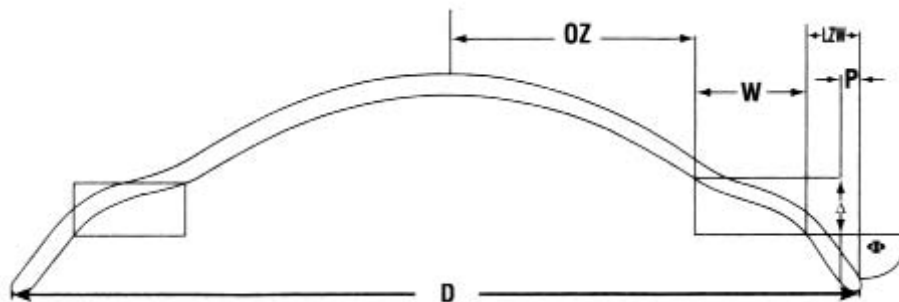


Figura 13. Geometría de la lente CRT

OZ: Optical zone, W: Return Zone, LZW: Landing Zone, LZW: Landing Zone

A cada sujeto se les entregó las lentes idóneas para la reducción de su miopía instruyéndoles de cómo debían utilizar y limpiar las lentes. Estas lentes debían ponerse durante las horas de sueño con un rango de horas de entre 7 y 10 horas, quitándose las lentes inmediatamente después de despertar.

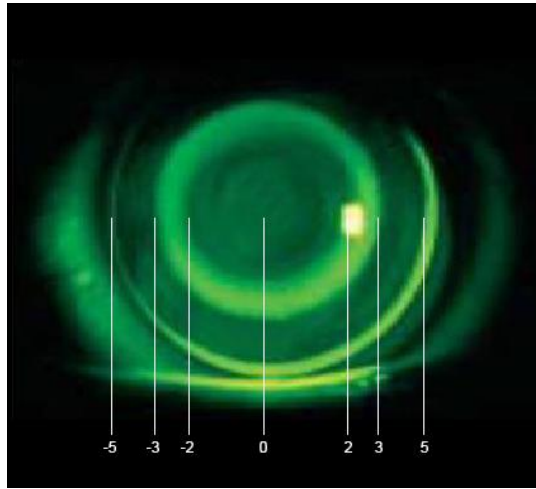


Figura 14. Fluorograma de una adaptación de OKN óptima

0-2= zona central de tratamiento; 2-3.5= zona de reservorio lagrimal; 3.5-5= banda de alineamiento. El valor Positivo/Negativo indica Localización Nasal/Temporal

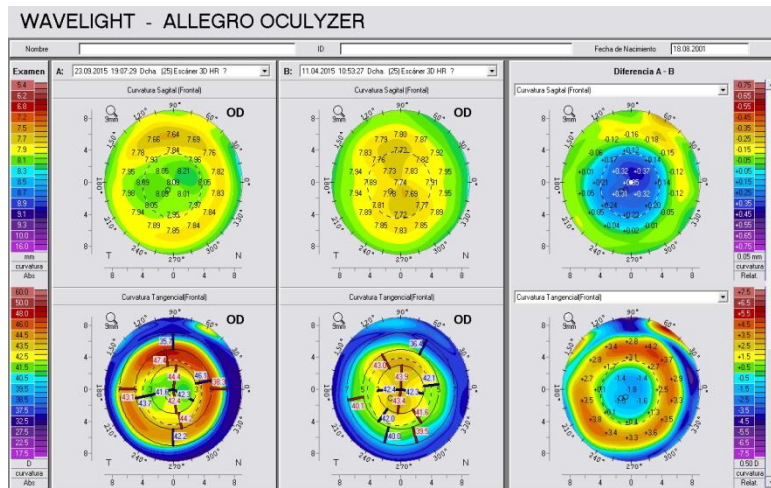


Figura 15. Patrón en ojo de buey de una adaptación de OKN óptima.

En la imagen se muestra el Mapa de diferencias dado por el Pentacam, donde se puede ver la diferencia en el de la Curvatura Sagital y Tangencial de la primera superficie corneal

5.3.1.2. Cirugías refractivas

En el **estudio 3** participaron sujetos sometidos a cirugía refractiva como anteriormente mencionamos. El procedimiento de cirugía refractiva, tanto en el grupo de LASIK como en el de PRK, fue realizado por un único cirujano con experiencia. En ningún caso hubo una aparente queratoectasia iatrogénica.

La cirugía refractiva asistida por LASIK se realizó de la misma manera en todos los pacientes, siguiendo los criterios aceptados comúnmente para procedimientos de cirugía refractiva. En primer lugar se crea un flap de un grosor de 120 micras y 9,5 mm de diámetro utilizando un microqueratomo Hansatome (Chiron Vision, modelo 2765; Bausch & Lomb, Claremont, California, EE.UU.), En segundo lugar, las ablaciones del tejido estromal se realizaron de acuerdo al perfil de ablación optimizado para cada paciente, utilizando un frente de onda de 400 Hz del Eye-Allegretto Q (Wavelight, Erlangen, Alemania) centrada en el centro de la pupila. El tratamiento post-operatorio en estos pacientes fue el siguiente: se pautó Tobradex durante la primera semana y lágrimas artificiales al menos hasta un mes después de la intervención. Y se indicaron las revisiones médicas al día siguiente, a la semana, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses tras la cirugía, para realizar medidas de: refracción objetiva, refracción subjetiva, AV con y sin corrección, examen con la lámpara de hendidura y topografía. En la última revisión, si todas las pruebas resultaban satisfactorias se daba el alta al paciente.

La cirugía refractiva PRK se realizó de la misma manera a todos los pacientes, siguiendo los criterios aceptados comúnmente para procedimientos de cirugía refractiva. El procedimiento se hizo con un láser excimer Chiron 217 (Bausch & Lomb, München, Alemania). En primer lugar se aplicó en córnea 1 cc de etanol al 20%. La solución se

aplicó llenando el trepano marcador, se secó después de 40 segundos usando una microesponja de merocel y se irrigó de manera abundante con solución salina balanceada. Se removió el epitelio suavemente con una espátula y se aplicó el tratamiento láser. Después de la ablación, se aplicó una solución de mitomicina-C 0,10 mg/ml. mediante la colocación de una microesponja de merocel con un diámetro de 8 mm, impregnada con mitomicina-C. Al final del procedimiento a todos los pacientes se les aplicó una LC terapéutica para favorecer la re-epitelización y minimizar el dolor, advirtiéndole al paciente que no se frotase los ojos ni abriera los ojos debajo del agua durante al menos 15 días. El tratamiento post-operatorio en estos pacientes fue el siguiente: se pautó Nolotil durante los 3 primeros días y un colirio cicloplégico, Acular y Vigamox durante la primera semana y de FML a partir de la semana 2 durante 3 meses, siempre acompañado de un tratamiento con lágrimas artificiales hasta el mes de la intervención. Se indicaron las revisiones médicas al día siguiente, a la semana, al mes, a los tres meses y a los 6 meses, donde se les realizaron revisiones de AV con y sin compensación, examen en la lámpara de hendidura y topografía. Si todas las pruebas resultaban satisfactorias se daba el alta al paciente.

5.3.2. PROTOCOLO

Los procedimientos clínicos relacionados únicamente con la investigación se realizaron por la mañana para que no influyeran las variaciones diurnas en el estudio de las variables biométricas estudiadas¹³⁵⁻¹³⁷ y tras 2 horas de haberse despertado para minimizar el efecto del edema corneal tras despertar¹³⁵⁻¹³⁷. Esto fue así en cada visita de seguimiento establecida. Las mediciones se realizaron de acuerdo con las instrucciones

proporcionadas por los fabricantes de cada instrumento: Pentacam, IOL-Master y autorrefractómetro (VER procedimientos instrumentales).

En cada visita se realizó la misma batería de pruebas y en el mismo orden, únicamente en los ojos derechos de los participantes. Estas medidas fueron realizadas por un único profesional y según el orden que a continuación aparece:

1. La agudeza visual y la refracción objetiva se determinaron en cada visita de seguimiento. La agudeza visual se evaluó mediante el test ETDRS utilizando la unidad LogMAR. La refracción objetiva se realizó con el autorrefractómetro, tomando como valor en cada visita, la media de cinco medidas consecutivas. Las medidas de PCA, el RCP, el Sim-K de la superficie anterior, así como la paquimetría corneal central (PCC) fueron evaluadas mediante Pentacam (Oculus Pentacam HR, Wetzlar, Alemania).

2. Las medidas en la PCA (ver figura 16) y en el RCP (ver figura 17) se analizaron a través de 9 puntos a lo largo del meridiano horizontal y del meridiano vertical, a intervalos de 1 mm desde el centro hacia el lado nasal (N), temporal (T), superior (S) e inferior (I), en el caso del **estudio 1 y 2**. En el **estudio 3** se examinó la PCA central, así como el Sim-K de la superficie anterior y la paquimetría corneal central (PCC). La prueba fue repetida en 3 ocasiones para cada ojo y se calculó el promedio de las tres mediciones para cada ubicación de la córnea. Sólo se analizaron aquellas medidas consideradas "okay" por el instrumento.

3. La biometría óptica fue realizada mediante un biómetro de no contacto (IOL-Master, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania). Con este instrumento se midió la LA mediante la realización de 5 medidas consecutiva para obtener una medida de LA compuesta en cada visita. Debido a que se ha constatado que existen cambios en la profundidad de la

cornea central (PCC) tras los tratamientos refractivos, el análisis de la LA se llevó a cabo restando previamente a dicho valor, la medida de la PCC obtenida con el Pentacam, en todas las medidas realizadas durante el desarrollo de esta tesis. De aquí en adelante nos referiremos a este valor como “ LA_m ”.

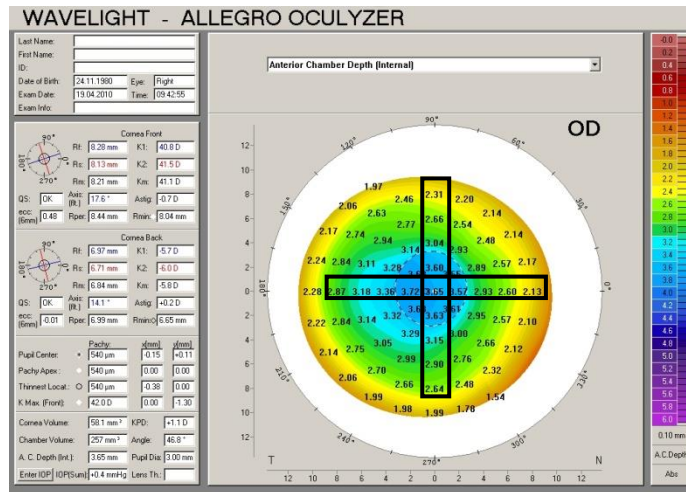


Figura 16. Mapa de la profundidad de la cámara anterior dada por el Pentacam.

Enmarcadas en negro los valores incluidos para su análisis

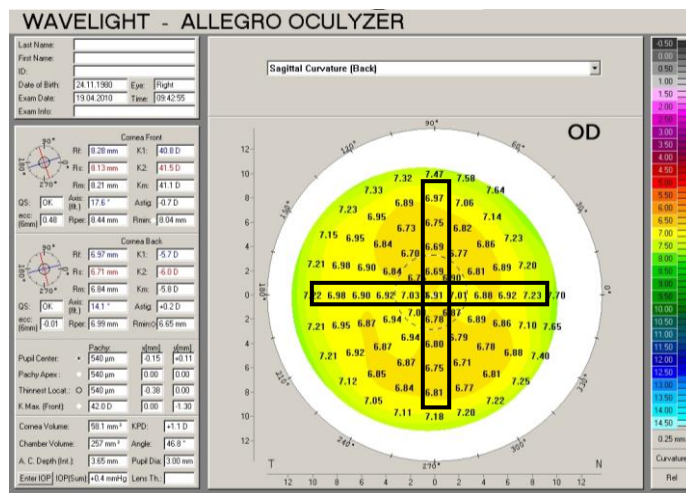


Figura 17. Mapa de curvatura corneal de la superficie posterior dada por el Pentacam.

Enmarcadas en negro los valores incluidos para su análisis

5.3.3. PROCEDIMIENTOS INSTRUMENTALES

La realización de esta tesis incluye el uso de varios instrumentos de última generación utilizados en la práctica clínica para obtener valores biométricos oculares. El instrumento principal en el que se basa esta investigación es el Pentacam, que aporta valores topográficos y de espesor de segmento anterior del ojo: de la córnea, de la cámara anterior y del cristalino. El otro instrumento utilizado en este estudio para la medida de la LA del ojo, es el IOL-Master.

5.3.3.1. Pentacam

El OCULUS Pentacam (ver figura 18) permite realizar una exploración del segmento anterior del ojo en menos de 2 segundos, mediante una cámara rotatoria de Scheimpflug acoplada con lámpara de hendidura. Para ello la lámpara de hendidura gira alrededor del eje óptico, mientras que la cámara rotatoria captura entre 25 y 50 imágenes de secciones diametrales del segmento anterior, en diferentes ángulos. Durante el examen, las imágenes de Scheimpflug adquiridas son digitalizadas y transmitidas al ordenador, para el posterior análisis del segmento anterior, aportando datos de la superficie anterior y posterior de la córnea, del iris y de la superficie anterior y posterior del cristalino. Con estos datos el software del ordenador calcula un modelo virtual en 3 dimensiones del segmento anterior del ojo, del que se deriva toda la información adicional ya mencionada⁶⁶ (paquimetría corneal, análisis corneales, volumen de la córnea, densitometría del cristalino...).



Figura 18. Pentacam.

Extraído del manual del Pentacam

Con este modelo se obtienen los mapas de elevación de la cara anterior y posterior de la córnea con hasta 25000 puntos de elevación reales. Según el fabricante, este dispositivo proporciona información cuantitativa de la córnea posterior, ya que corrige automáticamente las distorsiones ópticas causadas por la refracción en la superficie anterior de la córnea en base a un modelo de ojo teórico⁶⁶. Cada haz de luz se refracta de acuerdo con el índice de refracción, la pendiente de las superficies, y la ubicación exacta de la refracción. Esto es necesario puesto que los planos principales de la superficie anterior y posterior se encuentran en posiciones ligeramente diferentes en función del espesor corneal. Por tanto, este sistema permite el cálculo de la elevación corneal posterior sin reconstrucción matemática¹³⁸.

Estudios previos han comprobado la fiabilidad del dispositivo en la medición del segmento anterior, mostrando una alta repetibilidad y reproducibilidad de la medida de la

superficie anterior¹³⁹⁻¹⁴⁰. El Pentacam produce mediciones de PCC altamente repetibles y reproducibles y sus valores son comparables con los de la “gold standar” (paquimetría ultrasónica)¹⁴¹⁻¹⁴². Además, se ha demostrado que tienen una buena fiabilidad de las mediciones PCA¹⁴³⁻¹⁴⁴ y valores RCP¹⁴⁴. Aunque algunos autores han llegado a la conclusión de que algunas de sus medidas deben interpretarse con precaución¹⁴² y han puesto en duda los hallazgos encontrados en la superficie posterior después de la cirugía refractiva corneal con este instrumento, ya que las imágenes de la superficie posterior de la córnea podrían verse afectados por la distorsión óptica producida por el aumento del radio de curvatura de la superficie anterior corneal⁵¹ (por los cambios producidos por el LASIK, PRK o OKN). Otros autores⁷⁷, así como el manual del Pentacam⁶⁶ afirman que el software del instrumento realiza la corrección de este artefacto mediante un trazado de rayos⁷⁸. Para confirmar que la medida de la superficie anterior tomada por el Pentacam no se ve “artefactada” por los cambios producidos en la primera superficie corneal, un grupo de investigadores utilizó un modelo de ojo porcino híbrido al que se le cambió la curvatura anterior y mantuvo constante la curvatura posterior, demostrando que tras la cirugía refractiva la medida del radio de la superficie posterior llevada a cabo con el Pentacam, se obtiene una alta repetitividad independientemente de los cambios o asimetrías que se produzcan en la cara anterior⁶³. Por lo tanto, las medidas realizadas con el Pentacam se pueden utilizar de manera fiable para evaluar los cambios en el radio de curvatura corneal posterior, antes y después de aplanar la primera superficie corneal¹⁴⁵. No obstante, y dada la controversia existente, se decidió incluir un estudio piloto con la validación previa de las medidas realizadas por el Pentacam y que se desarrolla a continuación. La repetitividad del Pentacam fue evaluada mediante la toma de 10 mediciones sucesivas en el ojo derecho de una sola persona en condiciones idénticas y

realizada por un único examinador. El tiempo transcurrido entre las mediciones fue de aproximadamente 5 minutos. Para garantizar la independencia entre las mediciones, se pidió al paciente que se retirara del instrumento, para posteriormente volverle a colocar y alinear nuevamente el ápex corneal en el punto de alineación del instrumento para alcanzar el punto de disparo automático, realizando de esta manera una nueva medida. El coeficiente de variación (CV) definido como la desviación estándar (DS) de las mediciones divididas por su media, se obtuvo tanto para los datos obtenidos en la PCA como en el RCP. Estos coeficientes de variación fueron aceptablemente bajos (ver Tabla 1) en ambas variables confirmando la alta repetitividad de la prueba en ambas variables y en las diferentes localizaciones de análisis en cada variable considerada.

La reproducibilidad de la técnica instrumental fue valorada mediante el método de Bland Altman, tanto en la medida de la PCA como en el RCP. La prueba se realizó en el ojo derecho de un único sujeto y se analizaron los resultados de ambas variables evaluadas a lo largo del tiempo ¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ concretamente con 15 días de separación entre las 2 evaluaciones. La reproducibilidad se analiza calculando la consistencia de las mediciones en el tiempo. Siguiendo el método antes mencionado se examinó la diferencia media, SD y límites de acuerdo (estimado por la diferencia media ± 2 [SD de las diferencias]) en el nivel de 95%. Todas las mediciones fueron aceptablemente constantes en el tiempo (ver tabla 1).

La obtención de medidas con Pentacam, se realizó de la siguiente manera: Se llevó a cabo una adquisición de 25 imágenes Scheimpflug para construir un modelo 3-D, alineando el ápex corneal en el punto de alineación del instrumento para alcanzar el punto de disparo automático. Todas las mediciones se tomaron justo después de un par de parpadeos, para minimizar el efecto de la alteración de la película lagrimal en los datos. Se consideraron

mapas “okay” cuando tenían al menos 10 mm de cobertura de la córnea, sin datos extrapolados (estos datos se muestran en el mapa como puntos de color negros) en la zona central de 9 mm.

TABLA 1. Repetitividad y reproducibilidad de PCA y RCP obtenidas con el Pentacam

	Coeficiente de Variacion		Bias ± límites de acuerdo (B-AM)	
	PCA	RCP	PCA	RCP
T4	0.03	0.007	0.02 ± 0.17	0.0045 ± 0.07
T3	0.02	0.006	-0.01 ± 0.15	0.000 ± 0.08
T2	0.006	0.006	-0.01 ± 0.07	-0.0236 ± 0.06
T1	0.006	0.012	-0.02 ± 0.07	-0.0373 ± 0.32
C	0.006	0.011	-0.03 ± 0.01	-0.0064 ± 0.19
N1	0.006	0.010	-0.02 ± 0.06	0.0164 ± 0.28
N2	0.008	0.006	-0.03 ± 0.38	0.0173 ± 0.13
N3	0.01	0.005	-0.02 ± 0.07	0.0055 ± 0.11
N4	0.03	0.006	-0.02 ± 0.11	-0.009 ± 0.13
S4	0.04	0.009	-0.00 ± 0.17	0.0455 ± 0.16
S3	0.04	0.005	-0.06 ± 0.23	0.0045 ± 0.16
S2	0.03	0.009	-0.02 ± 0.27	-0.0236 ± 0.11
S1	0.006	0.005	-0.02 ± 0.06	0.0073 ± 0.21
I1	0.006	0.013	-0.02 ± 0.06	0.0264 ± 0.24
I2	0.02	0.008	-0.00 ± 0.10	0.0055 ± 0.08
I3	0.03	0.006	-0.02 ± 0.18	0.0109 ± 0.10
I4	0.03	0.006	-0.02 ± 0.17	0.0027 ± 0.29

B-AM: método Bland Altman

Para la medida de la PCA, se utilizaron los mapas de Profundidad de Cámara Anterior reportados por el instrumento en base a al modelo 3-D. El instrumento mide la PCA en el área de la pupila desde la superficie posterior de la córnea (endotelio) a la superficie anterior del cristalino y fuera de éste área, lo mide desde la superficie posterior de la córnea al iris ⁶⁶.

Para el análisis de la curvatura corneal posterior se utilizó los datos de los mapas axiales (sagital) puesto que hay estudios que han demostrado que la curvatura corneal periférica

es más repetible con el mapa axial (RR=1.57%) que el mostrado con el mapa tangencial (RR=2.38%).¹⁴⁴

5.3.3.2. IOL-Master

El IOL-Master (IOL-Master, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) es un biómetro óptico de no contacto, ideado para realizar el cálculo de lentes intraoculares (ver figura 19). Para realizar estos cálculos este instrumento utiliza 4 medidas que son: LA, curvatura corneal, PCA, y la medida llamada Blanco-Blanco o diámetro máximo de la córnea. Todas estas medidas se toman de manera automática mediante el enfoque de las miras a través de un sistema de semáforo, que se muestra con una luz verde, si el instrumento está bien enfocado, momento en el cual se realiza la medida.

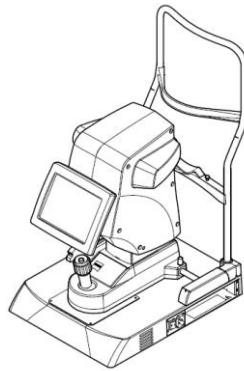


Figura 19. IOL-Máster.

Extraído del manual del IOL-Máster

La medida de LA se obtiene mediante interferometría de coherencia parcial, empleando un Láser de diodo semiconductor (MMLD) con una longitud de onda de 780 nm. Esta luz láser pasa a través de un espejo, dividiéndose en dos haces de luz de alta coherencia que pasan al ojo y se refractan en las estructuras oculares hasta la retina. Posteriormente mediante el cálculo de los caminos de ambos haces, el software del instrumento a través de un algoritmo, calcula la LA del ojo.

La curvatura corneal se obtiene mediante la medición de la distancia de 6 marcas puntuales que son proyectadas en la córnea a través de una fuente LED con una longitud de onda de 880 nm. El instrumento realiza tres mediciones automáticas de la curvatura corneal.

Para la medida de la PCA este instrumento utiliza una lámpara en hendidura con una fuente de LED de luz blanca con una potencia menor a los 39 microW y calcula la distancia que existe entre las secciones ópticas del cristalino y de la córnea (ver figura 20).

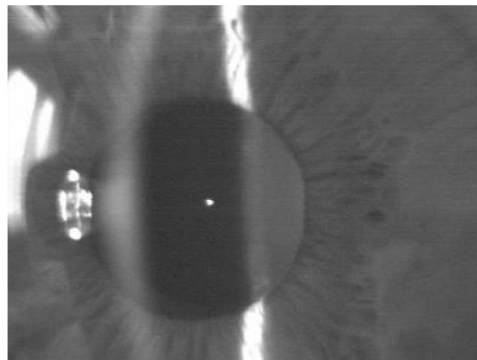


Figura 20. Sección óptica de la cámara anterior.

Extraído del manual del Pentacam

La distancia de “blanco a blanco” así como el diámetro de la pupila se determinan partiendo de la foto del iris.

La medida de la LA con este biómetro de no contacto es una medida altamente reproducible y repetible, y ha sido reportado en numerosos estudios¹⁴⁸⁻¹⁵², no viéndose afectada por posibles artefactos ópticos debidos a la nueva forma de córnea tras el cambio de curvatura de la primera superficie corneal¹⁵³. Sin embargo, según la fórmula de cálculo basado en la triangulación del instrumento, los cambios en los radios corneales afectarían a la medición de la PCA realizada con el IOL-Master¹⁵⁴. Por lo tanto, en este tesis no usamos este instrumento para determinar la PCA.

Durante la realización de la LA y de la queratometría aparece en pantalla la visualización de un retículo donde se debe enfocar el reflejo de la luz de ajuste en el círculo central y los seis puntos externos han de encontrarse nítidos y ubicados de manera simétrica respecto al retículo (ver figura 21).

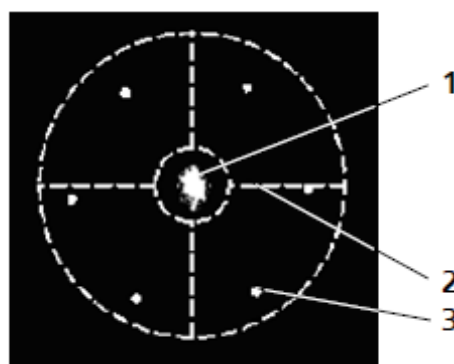


Figura 21. Retículo para la toma de medida de la LA y queratometría. 1: Reflejo de la luz de ajuste; 2: Retículo; 3: Punto de medición del queratómetro

Extraído del manual del IOL-Master

La medida de la LA se determina mediante la realización automática de 5 medidas, de una duración de 0.50 s cada medición individual, realizando una compilación automática de las señales individuales, dando una señal compuesta para mejorar la relación señal-ruido. Durante esta tesis se realizaron al menos 5 medidas de LA con una relación señal-ruido inferior a 1,50.

5.3.3.3. Autorrefractómetro

La medida de refracción objetiva se realizó con el Topcon KR-3500. Para la realización de esta medida el paciente tiene que colocarse en la mentonera y mirar al test de fijación. El observador tiene que centrar las miras y enfocarlas, momento en el cual tomará 5 medidas. Cuando se imprimen dichas medidas el instrumento aporta la media que se utilizará como dato en el estudio.

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En los tres estudios se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de la distribución de los datos obtenidos. Pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas se utilizaron para analizar en consecuencia los datos normalmente distribuidos y no distribuidos normalmente, respectivamente.

Para analizar los cambios en las variables examinadas en el primer y segundo estudio, se compararon mediante análisis de medidas repetidas de la varianza (ANOVA). Cada vez que se detectaron diferencias significativas, se realizaron post-tests (pruebas t con corrección de Bonferroni pareadas). Para los datos no paramétricos, se utilizó el test de

Friedman con post-test (método de Dunn). Se llevaron a cabo los procedimientos de Bonferroni y Dunn para minimizar los errores de tipo I. La regresión lineal se utilizó para correlacionar los cambios en el equivalente esférico (EE) con el cambio en la queratometría de la superficie corneal anterior, y los cambios en la PCA. Este procedimiento también se utilizó para examinar posible correlación entre los cambios que se producen en el centro de PCA y los producidos en el centro de RCP, en la PCC y en la queratometría de la primera superficie corneal.

En el tercer estudio, para analizar si existía o no, una igualdad entre las muestras de los tres grupos se utilizó en análisis de varianza (ANOVA). Los cambios en las variables examinadas se analizaron entre dos medidas; previo al tratamiento y a los seis meses de tratamiento, utilizando para ello el análisis de t-student. La regresión lineal se utilizó para correlacionar los cambios que se producen entre la medida de la PCA central (sin corregir y corregido el error óptico calculado teóricamente) con los cambios en la paquimetría o los cambios en la queratometría de la superficie corneal anterior.

En todos los casos, se fijó el nivel de significación en $p < 0,05$

6. RESULTADOS

En este apartado se van a mostrar los resultados alcanzados en cada uno de los estudios planteados anteriormente.

6.1. ESTUDIO 1

En la tabla 2 se recogen los datos de estado refractivo, AV y Sim-K para cada sujeto. Tanto la esfera como el equivalente esférico (EE), disminuyeron significativamente después de 15 días, 1 mes y 12 meses tras el tratamiento con OKN ($p < 0,01$ en todos los casos). No se encontraron cambios significativos en la potencia del cilindro refractivo.

TABLA 2. Variables refractivas y corneales

n=34	p-valor	Medida Basal	15 días	1 mes	12 meses
		m±DE	m±DE	m±DE	m±DE
AV (LogMAR)	<0.001 ^b	-0.06 ± 0.06	-0.06 ± 0.06	-0.07 ± 0.06	-0.04 ± 0.07 ^{+,c,d}
EE (D)	<0.001 ^b	-2.11 ± 0.94	-0.45 ± 0.69 ⁺	-0.07 ± 0.49 ⁺	-0.16 ± 0.21 ⁺
Esfera (D)	<0.001 ^b	-2.02 ± 0.88	-0.25 ± 0.65 ⁺	-0.24 ± 0.49 ⁺	-0.32 ± 0.42 ⁺
Cilindro (D)	= 0.314 ^b	-0.36 ± 0.29	-0.41 ± 0.34	-0.33 ± 0.35	-0.41 ± 0.40
Sim-Kplana (D)	<0.001 ^b	42.78 ± 1.11	41.75 ± 1.02 ⁺	41.69 ± 0.97 ⁺	41.70 ± 0.96 ⁺
Sim-Kcurva (D)	<0.001 ^b	43.47 ± 1.26	42.48 ± 1.20 ⁺	42.36 ± 1.11 ⁺	42.43 ± 1.19 ⁺
PCC (µm)	=0.002 ^a	557.74 ± 38.72	551.62 ± 37.32	550.10 ± 34.01	556.07 ± 32.72 ^{c,d}

n: número de ojos derechos, m: Media, DE: Desviación Estándar ; AV=agudeza visual de alto contraste (mayor agudeza visual corregida en la medida basal y después de 1 día de OKN); EE=equivalente esférico; Sim Kplano y Sim Kcurvo= lecturas queratométricas simulada a lo largo del meridianos principales plano y curvo respectivamente; PCC= paquimetría corneal central; ^a=ANOVA, Bonferroni Test: † $p < 0.01$, * $p < 0.05$; ^b=Análisis de medidas repetidas de Friedman de varianza en bloques, Método de Dunn; ⁺ $p < 0.05$; ^c= diferencia significativa entre las medidas de 15 días y 1 año; ^d: diferencia significativa entre las medidas de 1 mes y 1 año

El análisis de la profundidad de la cámara anterior reveló cambios estadísticamente significativos. En la tabla 3 se recogen todos los p-valores obtenidos en cada punto del tiempo de cada una de las localizaciones donde fue analizada la PCA. Las gráfica 1A y 1B muestran los valores encontrados en la PCA antes y al año de tratamiento. Después de 15 días de uso de las lentes de OKN, los valores de PCA a lo largo del meridiano

horizontal disminuyeron significativamente en la localización central y en T1, N1 y N3 ($p < 0.001$ en las cuatro localizaciones). Después de 1 mes y 12 meses de tratamiento, la PCA disminuyó significativamente en todas las posiciones analizadas en el meridiano horizontal. En el meridiano vertical, se encontró una reducción significativa en la PCA a los 15 días en el centro y en S1, I1 e I3 ($p < 0,001$ en las cuatro localizaciones). Al mes de tratamiento, esta disminución fue estadísticamente significativa en el centro y en S1, S4, I1, I2, I3 e I4 ($p = 0,005$ para las localizaciones a 4 mm del centro y para el resto $p < 0,001$). Después de 12 meses de tratamiento, la reducción de la PCA fue estadísticamente significativa en todos los puntos del meridiano vertical (ver tabla 3).

TABLA 3. Cambios en la Profundidad de la Cámara Anterior (mm) a lo largo del tiempo

n=34	p-valor	Medida Basal	15 Días		1 Mes		1 Año	
		m±DE	m±DE	Dif 1	m±DE	Dif 2	m±DE	Dif 3
T4	<0.001 ^a	2.556±0.278	2.531± 0.278	- 0.025	2.479±0.288	-0.062 †	2.458±0.268	-0.083 † ^c
T3	<0.001 ^a	2.857±0.251	2.823±0.246	-0.034	2.783±0.260	-0.057 †	2.749±0.250	-0.091 † ^c
T2	<0.001 ^a	3.091±0.281	3.057±0.289	-0.034	3.016±0.309	-0.064 †	2.969±0.307	-0.111 † ^c
T1	<0.001 ^a	3.397±0.245	3.354±0.235	-0.043 †	3.350±0.266	-0.045 †	3.300±0.258	-0.095 † ^{c,d}
Central	<0.001 ^a	3.340±0.234	3.292±0.229	-0.048 †	3.288±0.257	-0.052 †	3.248±0.249	-0.092 † ^{c,d}
N1	<0.001 ^b	3.294±0.231	3.244±0.221	-0.050 †	3.206±0.287	-0.087 †	3.152±0.267	-0.141 † ^{c,d}
N2	<0.001 ^b	2.647±0.227	2.605±0.222	-0.042	2.578±0.241	-0.061 †	2.538±0.242	-0.101 † ^c
N3	<0.001 ^b	2.314±0.216	2.274±0.214	-0.040 †	2.231±0.247	-0.073 †	2.209±0.203	-0.096 † ^c
N4	<0.001 ^a	1.802±0.218	1.768±0.222	-0.034	1.728±0.210	-0.070 †	1.732±0.210	-0.086 † ^c
S4	0.005 ^b	1.934±0.276	1.914±0.254	-0.020	1.896±0.229	-0.038 †	1.894±0.256	0.040 †
S3	0.002 ^b	2.306±0.232	2.284±0.213	-0.022	2.266±0.206	-0.037	2.251±0.231	-0.052 †
S2	<0.001 ^a	2.717±0.276	2.701±0.274	-0.017	2.680±0.290	-0.039	2.637±0.298	-0.082 † ^c
S1	<0.001 ^a	3.277±0.245	3.228±0.229	-0.048 †	3.232±0.252	-0.050 †	3.190±0.250	-0.090 † ^{c,d}
I1	<0.001 ^b	3.299±0.249	3.268±0.230	-0.031 †	3.253±0.270	-0.045 †	3.233±0.276	-0.065 †
I2	<0.001 ^a	2.906±0.260	2.866±0.265	-0.040	2.827±0.267	-0.073 †	2.824±0.318	-0.075 †
I3	<0.001 ^b	2.659±0.225	2.617±0.222	-0.042 †	2.596±0.218	-0.055 †	2.582±0.228	-0.068 †
I4	0.005 ^b	2.368±0.301	2.365±0.277	-0.003	2.307±0.264	-0.061 [†]	2.306±0.262	-0.062 †

n: número de ojos derechos, m: Media, DE: Desviación Estándar; MB: medida basal; Dif 1: 15 días-MB, Dif 2: 1 Mes-MB, Dif 3: 1 Año-MB ;a=ANOVA, Bonferroni Test: † $p < 0.01$,* $p < 0.05$; b=Análisis de medidas repetidas de Friedman de varianza en bloques, Método de Dunn: + $p < 0.05$; c= diferencia significativa entre las medidas de 15 días y 1 año; d= diferencia significativa entre las medidas de 1 mes y 1 año

El radio corneal posterior se aplanó de forma significativa en el meridiano horizontal, en el punto central ($p < 0.001$) a los 15 días y en T1 ($p = 0.033$) tras 15 días y al mes de uso de lentes de OKN. A los 12 meses, el RCP se aplanó significativamente en el centro ($p < 0.001$) y en T4 ($p = 0.014$), T3 ($p = 0.002$), N1 ($p = 0.027$) y N3 ($p < 0.001$). En este mismo tiempo, en el meridiano vertical, S1 ($p = 0.011$) resultó significativamente más plano que en la medida basal (ver tabla 4). En la figura 22A y B muestran los valores encontrados en la PCA antes y al año de tratamiento, respectivamente.

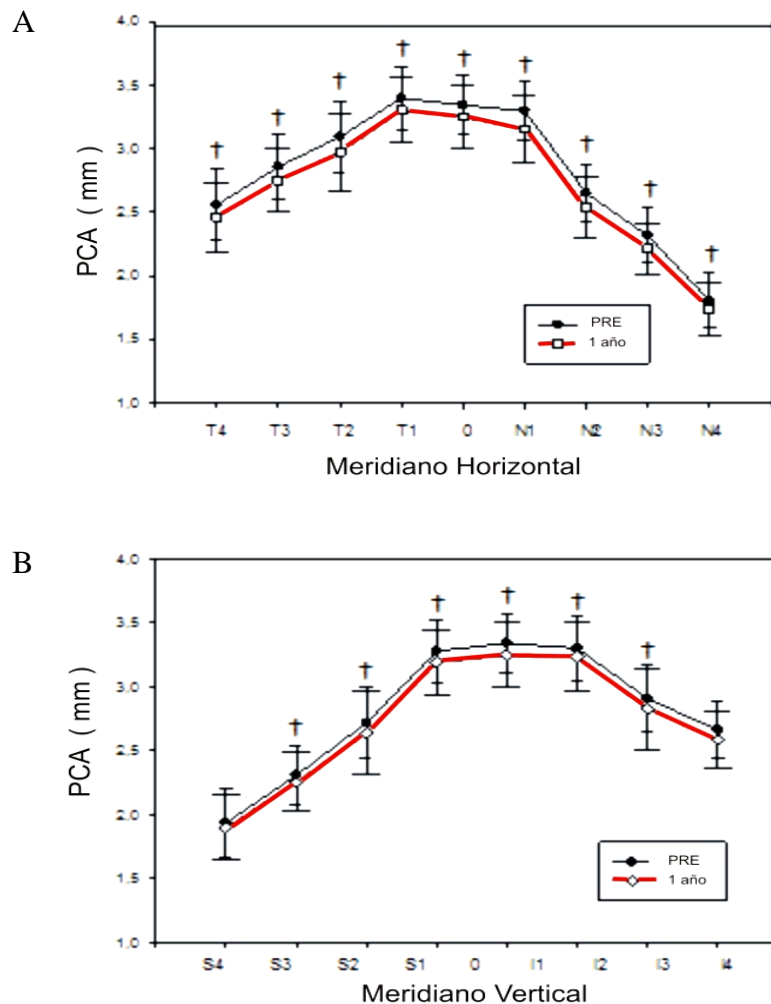


Figura 22. Cambios en la PCA tras un año de tratamiento A: en el meridiano Horizontal; B: en el meridiano vertical;

†: $p < 0.01$ (ANOVA, Bonferroni Test); + : $p < 0.05$ (Análisis de medidas repetidas de Friedman de varianza en bloques, Método de Dunn)

Los valores de P-valor de la prueba estadística en cada punto del tiempo se muestran en la tabla 4. En la figura 23 A y B muestran los valores encontrados en el RCP antes y al año de tratamiento, respectivamente.

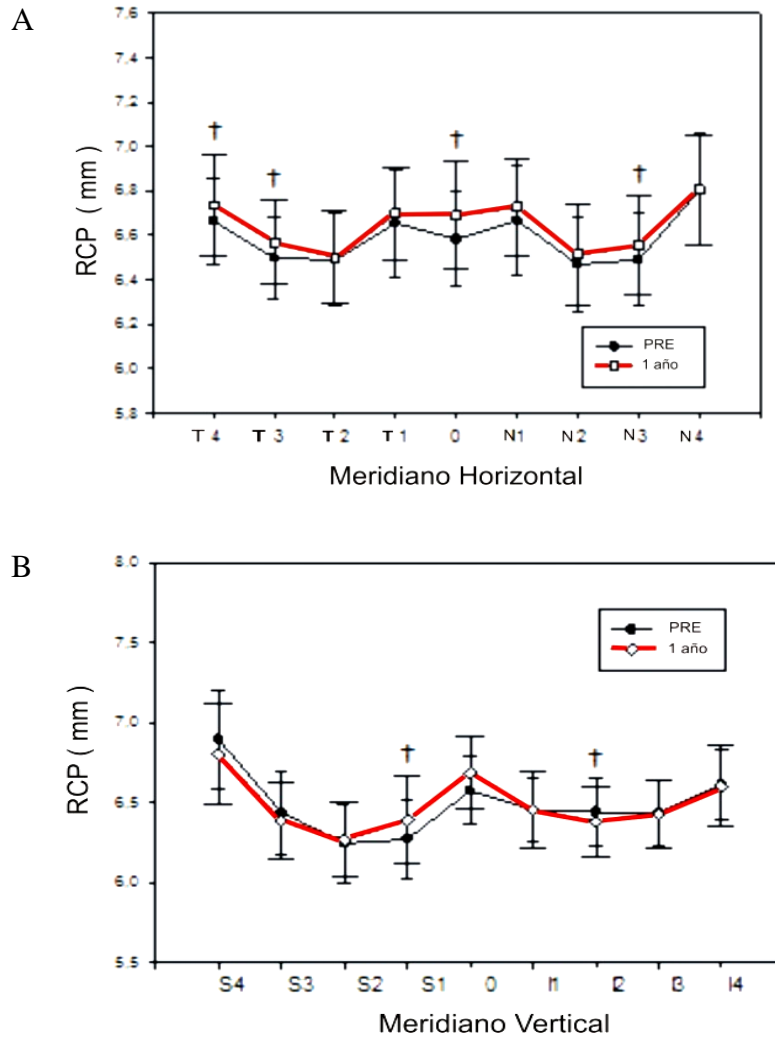


Figura 23. Cambios en el RCP tras un año de tratamiento.; **A:** en el meridiano horizontal; **B:** en el meridiano vertical

†: $p < 0.01$ (ANOVA, Bon ferroni Test); + : $p < 0.05$ (Análisis de medidas repetidas de Friedman de varianza en bloques, Método de Dunn)

TABLA 4. Cambios en el Radio Corneal Posterior (mm) a lo largo del tiempo

n=34	p-valor	Medida Basal	15 Días		1 Mes		1 Año	
		m±DS	m±DS	Dif 1	m±DS	Dif 2	m±DS	Dif 3
T4	0.014 ^b	6.663±0.197	6.670±0.208	0.007	6.660±0.223	0.000	6.734±0.224	0.067 ⁺
T3	0.002 ^b	6.498±0.185	6.511±0.189	0.013	6.507±0.207	0.010	6.566±0.190	0.062 ⁺
T2	0.102 ^a	6.488±0.208	6.518±0.224	0.030	6.532±0.232	0.044	6.501±0.211	0.013
T1	0.033 ^b	6.655±0.244	6.727±0.261	0.072 ⁺	6.729±0.251	0.082 ⁺	6.729±0.212	0.043
Central	<0.001 ^a	6.582±0.214	6.664±0.224	0.051 [†]	6.628±0.245	0.082	6.690±0.239	0.107 [†]
N1	0.027 ^b	6.667±0.245	6.712±0.229	0.045	6.690±0.210	0.023	6.726±0.220	0.056 ⁺
N2	0.012 ^b	6.469±0.210	6.468±0.204	-0.001	6.462±0.192	-0.010	6.513±0.225	0.040 ^c
N3	<0.001 ^b	6.489±0.209	6.491±0.209	0.001	6.472±0.206	0.013	6.553±0.223	0.066 ^{+,c,d}
N4	0.072 ^b	6.804±0.251	6.842±0.260	0.038	6.790±0.256	-0.014	6.805±0.247	0.001
S4	0.042 ^a	6.895±0.305	6.923±0.314	0.028	6.835±0.274	-0.023	6.803±0.316	-0.047 ^c
S3	0.115 ^b	6.439±0.257	6.438±0.251	-0.001	6.388±0.222	-0.047	6.387±0.245	-0.046
S2	0.671 ^b	6.246±0.245	6.248±0.260	0.002	6.240±0.282	-0.006	6.266±0.234	0.020
S1	0.011 ^b	6.271±0.251	6.317±0.259	0.046	6.308±0.315	0.033	6.393±0.277	0.105 ^{+,d}
I1	0.693 ^b	6.455±0.204	6.484±0.240	0.029	6.467±0.291	0.012	6.455±0.245	0.000
I2	0.063 ^b	6.442±0.206	6.427±0.231	-0.015	6.434±0.249	-0.008	6.381±0.214	-0.070
I3	0.789 ^a	6.436±0.206	6.433±0.208	-0.003	6.426±0.196	0.010	6.433±0.211	-0.003
I4	0.126 ^b	6.614±0.225	6.616±0.204	0.002	6.575±0.204	-0.039	6.605±0.254	-0.009

n: número de ojos derechos, m: Media, DS: Desviación Estándar; Dif 1: 15 días-MB, Dif 2: 1 Mes-MB, Dif 3: 1 Año-MB; a=ANOVA, Bon ferroni Test: † p<0.01,* p<0.05; b=Análisis de medidas repetidas de Friedman de varianza en bloques, Método de Dunn: + p<0.05; c= diferencia significativa entre las medidas de 15 días y 1 año; d= diferencia significativa entre las medidas de 1 mes y 1 año

La LA_m se redujo significativamente tras 15 días de tratamiento OKN (p<0,05), y continuó reduciéndose hasta el mes de tratamiento donde se estabilizó. En la tabla 5 se muestra los cambios en las dos medidas axiales estudiadas (ver tabla 5).

El cambio del EE encontrado (ver tabla 2), se correlacionó con los cambios en el meridiano corneal más plano (r = 0,75 p <0,05) y con los cambios en el meridiano más curvo (r = 0,44 p <0,05) de la superficie anterior, al año de tratamiento. Por otro lado, el cambio en la PCA se correlacionó significativamente y de manera inversa con el EE (r = -0,44 p <0,05) al año de tratamiento. Sin embargo, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre los cambios que se producen en la PCA con los cambios producidos en el RCP.

TABLA 5. Cambios en la Profundidad de la Cámara Anterior (PCA) con el Pentacam y la Longitud Axial (LA_m) con el IOL-Master

n=34	p-valor	MB	15 Día		1Mes		1 Año	
		m±DE	m±DE	Dif 1	m±DE	Dif 2	m±DE	Dif 3
LA _m (mm)	0,018 ^b	24.160±0.542	24.085±0.547	-0.075	24.003±0.544	-0.157	24.000±0.545	-0.160 ⁺
PCA central (mm)	<0,001 ^a	3.340±0.234	3.354±0.235	-0.048 [†]	3.288±0.257	-0.052 [†]	3.248±0.249	-0.092 [†]

n : número de ojos derechos, m: Media, DE: Desviación Estándar, LA_m= Longitud Axial con IOL-Master – Paquimetría Corneal Central con Pentacam; MB: Medida Basal; Dif 1: 15 días-MB, Dif 2: 1 Mes-MB, Dif 3: 1 Año-MB; a=ANOVA, Bon ferroni Test: † p<0.01,* p<0.05; b=Análisis de medidas repetidas de Friedman de varianza en bloques, Método de Dunn: + p<0.05; c= diferencia significativa entre las medidas de 15 días y 1 año; d= diferencia significativa entre las medidas de 1 mes y 1 año

6.2. ESTUDIO 2

En la tabla 6 se recogen los datos de estado refractivo, AV, Sim K tras interrumpir 15 días el tratamiento con OK, los valores de estado refractivo, AV y Sim-K retornaron prácticamente a los valores medidos previos al tratamiento, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambas mediciones (valor pre-tratamiento y 15 días tras el cese del tratamiento). En este grupo de 23 personas no se encontraron cambios significativos en la potencia del cilindro en ninguno de los momentos analizados.

TABLA 6. Variables refractivas y corneales

n=23	p-valor	Medida Basal	1 Año	15 días sin tto
		m±DE	m±DE	m±DE
AV (LogMAR)	<0,001 ^b	-0.06 ± 0.06	-0.06 ± 0.06	-0.07± 0.06
EE (D)	<0,001 ^b	-2,25± 0.99	-0,201± 0.21 ⁺	-2,160± 0.95 ^c
Esfera (D)	<0,001 ^b	-2,08± 0.98	-0,40 ± 0.41 ⁺	-1,97± 0.90 ^c
Cilindro (D)	= 0,630 ^b	-0,33± 0.27	-0,47± 0.42	-0,39± 0.36
Sim-Kplana (D)	<0,001 ^a	42.74 ± 1.32	41.71 ± 1.07 ⁺	42.71 ± 1,17 ^c
Sim-Kcurva (D)	<0,001 ^b	43.39 ± 1.49	42.45 ± 1.28 ⁺	43.52 ± 1.25 ^c
PCA (µm)	= 0,874 ^b	558,00± 35,98	552,00± 33,60	561,00± 33,69

n: número de ojos derechos, m: Media, DE: Desviación Estándar ; AV=agudeza visual de alto contraste (mayor agudeza corregida en la medida basal y después de 1 día de OKN); EE=equivalente esférico; Sim Kplano y Sim Kcurvo= lecturas queratométricas simulada a lo largo del meridianos principales plano y curvo respectivamente; PCC= paquimetría corneal central; a=ANOVA, Bon ferroni Test: † p<0.01,* p<0.05; b=Análisis de medidas repetidas de Friedman de varianza en bloques, Método de Dunn: + p<0.05; c= diferencia significativa entre las medidas de 15 días sin tratamiento y 1 año;

Con el uso de lente de OKN durante un año, la PCA disminuye significativamente ($p < 0,001$ en el meridiano horizontal y en las localizaciones S1 e I1; $p < 0,05$ en las localizaciones S2, S4, I2 e I3). Tras la interrupción del tratamiento durante 15 días, la PCA aumenta, no encontrando cambios respecto a la medida basal en N2, N3, N4, I1 ($p < 0,001$) ni en S4, S2, I2 e I3 ($p < 0,05$). En la tabla 7 se recogen todos los p-valores obtenidos en cada momento y localización donde se analizó la PCA.

TABLA 7. Cambios en la Profundidad de la Cámara Anterior (mm) a lo largo del tiempo

n=23	p-valor	Medida Basal	1 Año		15 días sin tto	
		m±DE	m±DE	Dif 1	m±DE	Dif 2
T4	<0.001 ^a	2.557±0.309	2.488±0.289	-0.087 †	2,520±0.304	-0.055 †
T3	<0.001 ^b	2.865±0.275	2.760±0.274	-0.104 ⁺	2.799±0.280	-0.066 ⁺
T2	<0.001 ^b	3.111±0.315	2.989±0.332	-0.122 ⁺	3.053±0.354	-0.058 ⁺
T1	<0.001 ^b	3.410±0.283	3.311±0.279	-0.099 ⁺	3.346±0.288	-0.064 ⁺
Central	<0.001 ^b	3.357±0.268	3.264±0.266	-0.093 ⁺	3.306±0.283	-0.051 ⁺
N1	<0.001 ^b	3.318±0.263	3.153±0.292	-0.164 ⁺	3.209±0.275	-0.109 ⁺
N2	<0.001 ^b	2.664±0.254	2.559±0.252	-0.105 ⁺	2.625±0.272	-0.066 ^c
N3	<0.001 ^b	2.340±0.234	2.238±0.214	-0.101 ⁺	2.285±0.210	-0.055 ^c
N4	<0.001 ^a	1.840±0.233	1.788±0.202	-0.097 †	1.834±0.209	-0.039
S4	0.018 ^b	1.952±0.310	1.938±0.255	-0.057 ⁺	1.966±0.229	-0.008
S3	0.084 ^b	2.317±0.264	2.279±0.238	-0.038	2.316±0.251	-0.002
S2	0.004 ^b	2.721±0.301	2.657±0.347	-0.064 ⁺	2.734±0.378	+0.013 ^c
S1	<0.001 ^b	3.297±0.281	3.209±0.265	-0.088 ⁺	3.239±0.281	-0.058 ⁺
I1	<0.001 ^b	3.318±0.274	3.253±0.296	-0.065 ⁺	3.286±0.308	-0.032 ^c
I2	0.007 ^b	2.922±0.293	2.863±0.335	-0.059 ⁺	2.927±0.348	+0.005
I3	0.009 ^a	2.666±0.259	2.607±0.244	-0.059 †	2.645±0.247	-0.021
I4	0.289 ^a	2.363±0.343	2.338±0.284	-0.025	2.395±0.304	+0.027

n: número de ojos derechos, m: Media, DE: Desviación Estándar; Dif 1: 1 Año-MB, Dif 2: MB-15 días sin tto. tras un año de tratamiento; a=ANOVA, Bon ferroni Test: † $p < 0,01$,* $p < 0,05$; b=Análisis de medidas repetidas de Friedman de varianza en bloques, Método de Dunn: + $p < 0,05$; c= diferencia significativa entre las medidas de 1 año y quince días sin tratamiento tras un año de tratamiento previo.

El radio corneal posterior se aplana tras el uso de lente de OKN durante un año. Con el cese de tratamiento durante 15 días se observa una tendencia de cambio hacia valores basales en el centro y en T2, S1, S3 y S4, no alcanzando en ninguna de las localizaciones

analizadas significación estadística en el centro y en las localizaciones N2, N3 y T3 ($p<0,001$) y en N1, S1 e I2 ($p<0,05$). La localización I2 es la única donde tras un año de tratamiento se encontró que la superficie corneal posterior se incurvaba de manera significativa ($p=0,031$), volviendo a los valores basales tras la interrupción del tratamiento durante 15 días. Los valores de p-valor de la prueba estadística en cada localización analizada a lo largo del tiempo se muestran en la tabla 8.

TABLA 8. Cambios en el Radio Corneal Posterior (mm) a lo largo del tiempo

n=23	p-valor	Medida Basal	1 Año		15 días sin tto	
		m±DS	m±DS	Dif 1	m±DS	Dif 2
T4	=0,364 ^a	6.648±0.217	6.726±0.227	0.078	6.731±0.218	0.083
T3	<0.001 ^b	6.497±0.207	6.571±0.208	0.074 ⁺	6.575±0.205	0.078 ⁺
T2	0.877 ^a	6.493±0.236	6.505±0.231	0.012	6.496±0.219	0.003
T1	0.248 ^b	6.651±0.282	6.699±0.234	0.048	6.698±0.239	0.047
Central	<0.001 ^a	6.584±0.249	6.700±0.267	0.116 [†]	6.690±0.262	0.105 [†]
N1	0.007 ^b	6.682±0.277	6.757±0.228	0.075 ⁺	6.793±0.248	0.110 ⁺
N2	<0.001 ^a	6.487±0.239	6.550±0.237	0.062 [†]	6.577±0.227	0.089 [†]
N3	<0.001 ^a	6.483±0.244	6.582±0.244	0.098 [†]	6.606±0.228	0.122 [†]
N4	0.054 ^b	6.768±0.283	6.799±0.261	0.030	6.815±0.272	0.047
S4	0.061 ^b	6.825±0.335	6.771±0.348	-0.054	6.776±0.339	-0.049
S3	0.050 ^b	6.430±0.296	6.389±0.272	-0.041	6.415±0.278	-0.015
S2	0.066 ^b	6.280±0.277	6.283±0.261	0.002	6.315±0.248	0.035
S1	0.004 ^b	6.301±0.279	6.415±0.323	0.114 ⁺	6.400±0.279	0.099 ⁺
I1	0.820 ^b	6.461±0.240	6.453±0.285	-0.008	6.444±0.265	-0.017
I2	0.031 ^b	6.458±0.240	6.382±0.242	-0.076 ⁺	6.405±0.242	-0.053
I3	0.050 ^a	6.442±0.235	6.439±0.233	-0.003	6.437±0.225	-0.005
I4	0.806 ^b	6.601±0.254	6.589±0.274	-0.012	6.584±0.265	-0.017

n: número de ojos derechos, m: Media, DS: Desviación Estándar; Dif 1: 15 días-MB, Dif 2: 1 Mes-MB, Dif 3: 1 Año-MB; a=ANOVA, Bon ferroni Test: † $p<0,01$,* $p<0,05$; b=Análisis de medidas repetidas de Friedman de varianza en bloques, Método de Dunn: + $p<0,05$; c= diferencia significativa entre las medidas de 15 días y 1 año; d= diferencia significativa entre las medidas de 1 mes y 1 año

El valor de LA_m en esta muestra, disminuyó significativamente ($p=0,018$) después de un año utilizando lentes de OKN, y no retornó a valores basales con la interrupción del tratamiento durante 15 días. El cambio en el valor de la mediana de la LA_m coincide con

el cambio en la PCA en el centro de la córnea, tras un año de tratamiento. Tras 15 días de cese del uso de las LC, la cámara anterior retorna en un 54%, hacia valores iniciales. Sin embargo, la LA_m no varía (ver tabla 9).

TABLA 9. Cambios en la Profundidad de la Cámara Anterior (PCA) con el Pentacam y la Longitud Axial (LAm) con el IOL-Master

n=23	p-valor	MB	1 Año		15 días sin tto	
		Md	md	Dif 1	md	Dif 2
LAm (mm)	0,018 ^b	24,164	24,028	-0.136 ⁺	24,025	-0.139 ⁺
PCA central (mm)	<0,001 ^b	3,460	3,330	-0.130 ⁺	3,400	-0.060 ⁺

n : número de ojos derechos, md: Mediana, LAm= Longitud Axial con IOL-Master – Paquimetría Corneal Central Central con Pentacam; MB: Medida Basal; Dif 1: 15 días-MB, Dif 2. 1 Mes-MB, Dif 3: 1 Año-MB; a=ANOVA, Bonferroni Test: † p<0.01,* p<0.05; b=Análisis de medidas repetidas de Friedman de varianza en bloques, Método de Dunn: + p<0.05

6.3. ESTUDIO 3

Los tres grupos a estudio (LASIK, PRK y OKN) mostraron unos valores pre-tratamiento semejantes, no encontrando cambios estadísticamente significativos en ninguna de las variables examinadas. Los valores encontrados de EE, Esfera, Sim-K, PCC y PCA, en el momento previo al tratamiento, para los sujetos de los tres grupos definidos en este estudio, se muestran en la tabla 10.

TABLA 10. Datos basales (Media ± DE) de los Ojos Derechos de OKN, LASIK y PRK.

	n	EE (D)	Esf (D)	Sim-K (mm)	PCC (µm)	PCA (mm)
OKN	21	-2,37±0,61	-1,87±0,59	7,88±0,20	556,76±37,22	3,36±0,26
LASIK	19	-2,26±0,56	-2,05±0,56	7,81±0,14	567,47±31,41	3,28±0,24
PRK	19	-2,05±0,64	-2,17±0,60	7,78±0,15	545,65±30,89	3,33±0,24
p-valor*		0,2537	0,2627	0,1818	0,1593	0,5654

EE:equivalente esférico; Esf: valor refractivo esférico; Sim-K: media keratométrica de la superficie anterior en los 3 mm centrales; PCC: paquimetría corneal central PCA: profundidad de la cámara anterior; p-valor*: ANOVA Comparación de muestras múltiples p<0,05

Tras el tratamiento refractivo, se redujo la miopía de manera satisfactoria, en los tres grupos, debido a un aumento del radio en la cara anterior, siendo estos cambios estadísticamente significativos en todos los grupos (paired t tests, $p < 0,001$). También se produjo una reducción en la PCC en los tres grupos analizados, alcanzando significancia estadística en los dos grupos quirúrgicos ($p < 0,001$). La PCA se redujo significativamente en todos los grupos ($p < 0,001$), hallándose la mayor reducción en el grupo de OKN. El RCP no varió tras la cirugía refractiva LASIK, ni tras la cirugía refractiva PRK, mientras que con el tratamiento de OKN, la superficie posterior se aplanó significativamente ($p < 0,001$) (ver tabla 11).

TABLA 11. Cambios (mediana \pm DE) (respecto a la Medida Basal) en las variables medidas con el Pentacam después de 6 meses de tratamiento de sujetos de OKN, de LASIK y de PRK

	Dif EE (D)	Dif Esf(D)	Dif SimK Anterior(mm)	Dif PCC (μ m)	Dif PCA(μ m)	Dif SimK Posterior(mm)
LASIK			-0,41 \pm 0,16	37,158 \pm 11,373	43,68 \pm 48,78	-0,01 \pm 0,06
<i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	=0,387545
PRK			-0,45 \pm 0,17	53,647 \pm 16,711	74,22 \pm 35,32	-0,02 \pm 0,07
<i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	= 0,234463
OKN	-1,53 \pm 0,49	1,54 \pm 0,51	-0,19 \pm 0,08	0,048 \pm 8,697	84,76 \pm 58,95	-0,06 \pm s0,07
<i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	=0,9802	<0,001	<0,001

Dif: = Dif 1: 6 meses de tratamiento-BL ; EE: equivalente esférico; Esf: valor refractivo esférico; Sim-K: media queratométrica de la superficie anterior en los 3 milímetros centrales; PCC: paquimetría corneal central PCA: profundidad de la cámara anterior; p. valores de probabilidad de las diferencias entre el tratamiento previo y posterior al tratamiento usando pruebas t no apareados

No se encontró correlación entre los cambios en PCA dada por el Pentacam y los cambios en la paquimetría corneal en ninguno de los grupos estudiados. Respecto a la correlación entre los cambios de la PCA dada por el Pentacam y los cambios en la queratometría media, tan sólo se halló una correlación estadísticamente significativa en el grupo tratado con cirugía refractiva LASIK (ver figura 24)

El error óptico en la PCA se calculó mediante el ojo teórico de Legend, hallando un error óptico de $65,65 \pm 62,45 \mu\text{m}$ en el grupo de OK, de $1,98 \pm 47,83 \mu\text{m}$ en el grupo de LASIK y de $27,74 \pm 31,03 \mu\text{m}$ en el grupo de PRK. Estos valores se restaron a la medida de PCA post-tratamiento dado por el Pentacam, dando el valor de la PCA post-tratamiento corregida. La diferencia entre la PCA pre-tratamiento y la PCA post-tratamiento corregida continuó siendo negativa y estadísticamente significativa (ver tabla 12).

TABLA 12. Cambios (Media \pm DE) (respecto a la medida Basal) en la medida de PCA aportado por el Pentacam y Cambios en la PCA tras corregir la PCA post-tratamiento con el modelo paraxial de ojo teórico de Legend

	PCA_0 – PCA_1 (μm) m \pm DE	<i>p</i> -valor	PCA_0 - PCA_1C (μm) m \pm DE	<i>p</i> -valor
LASIK	43,68 \pm 48,78	<0,001	41,70 \pm 15,57	<0,001
PRK	74,22 \pm 35,32	<0,001	46,47 \pm 18,00	p<0,001
OK	84,76 \pm 58,95	<0,001	18,90 \pm 9,01	<0,001

PCA_0: imagen PCA pre-tratamiento dada por el Pentacam; PCA_1: imagen PCA post-tratamiento dada por el Pentacam; PCA_1C: imagen PCA post-tratamiento corrigiendo el error óptico; *p*-valor =valor de probabilidad para la diferencia entre la medida pre-tratamiento y la medida post-tratamiento utilizando el *t* tests de medidas pareadas.

Con estos resultados se calculó si los cambios en la PCA tras el tratamiento refractivo una vez corregido el error óptico, calculado con el ojo teórico de Legend, se correlacionaban con los cambios en la queratometría y con los cambios en la paquimetría corneal. Se encontró que los cambios en la PCA una vez corregido el error óptico, se correlacionaban con los cambios en la queratometría anterior de manera significativa en los 3 grupos estudiados y se correlacionaban con los cambios paquimétricos de manera estadísticamente significativa tan sólo en los dos grupos quirúrgicos (ver figura 25).

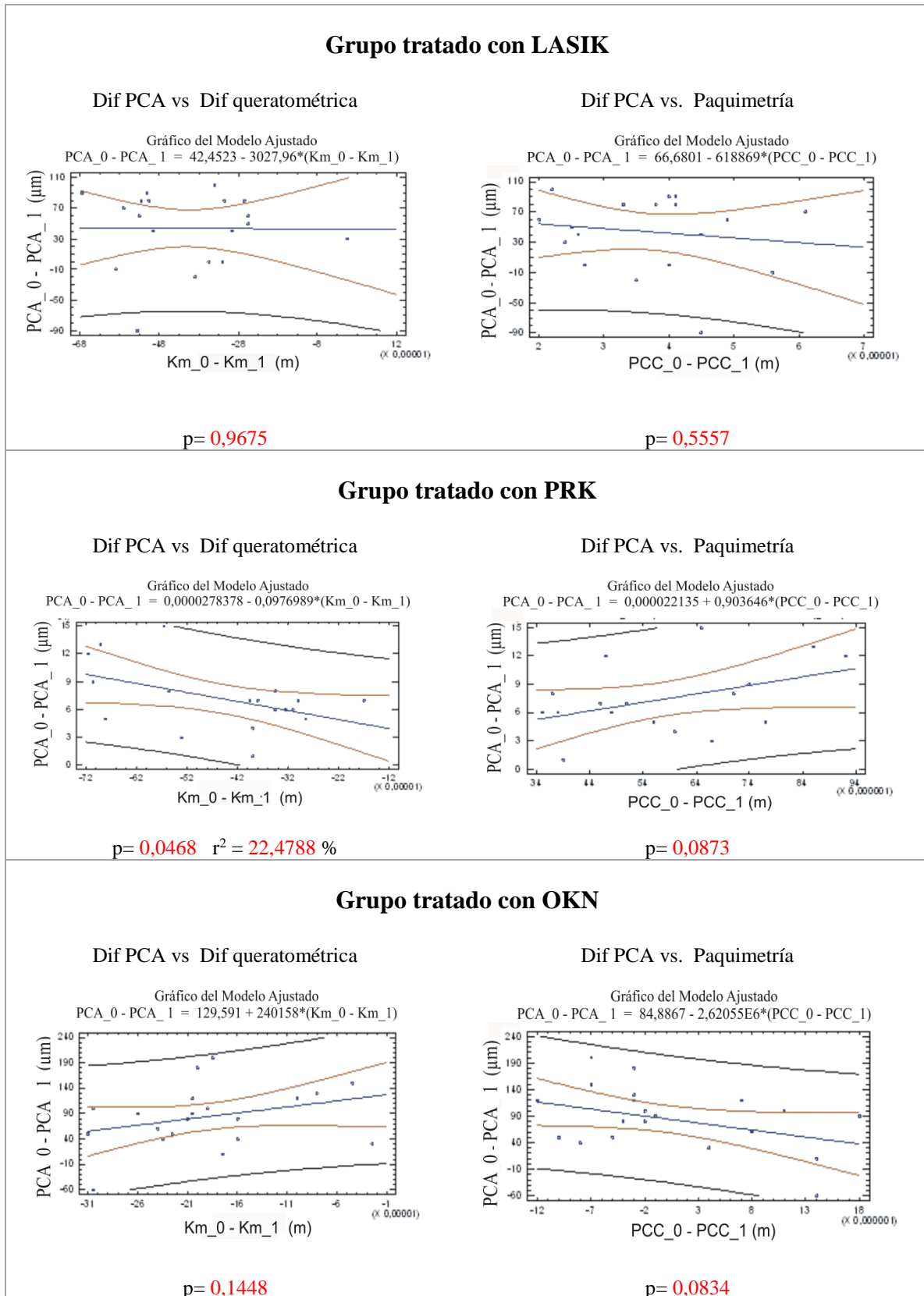


Figura 24. Correlaciones entre los cambios tras el tratamiento en la PCA dada por el Pentacam y los cambios en la queratometría media anterior y la Paquimetría corneal

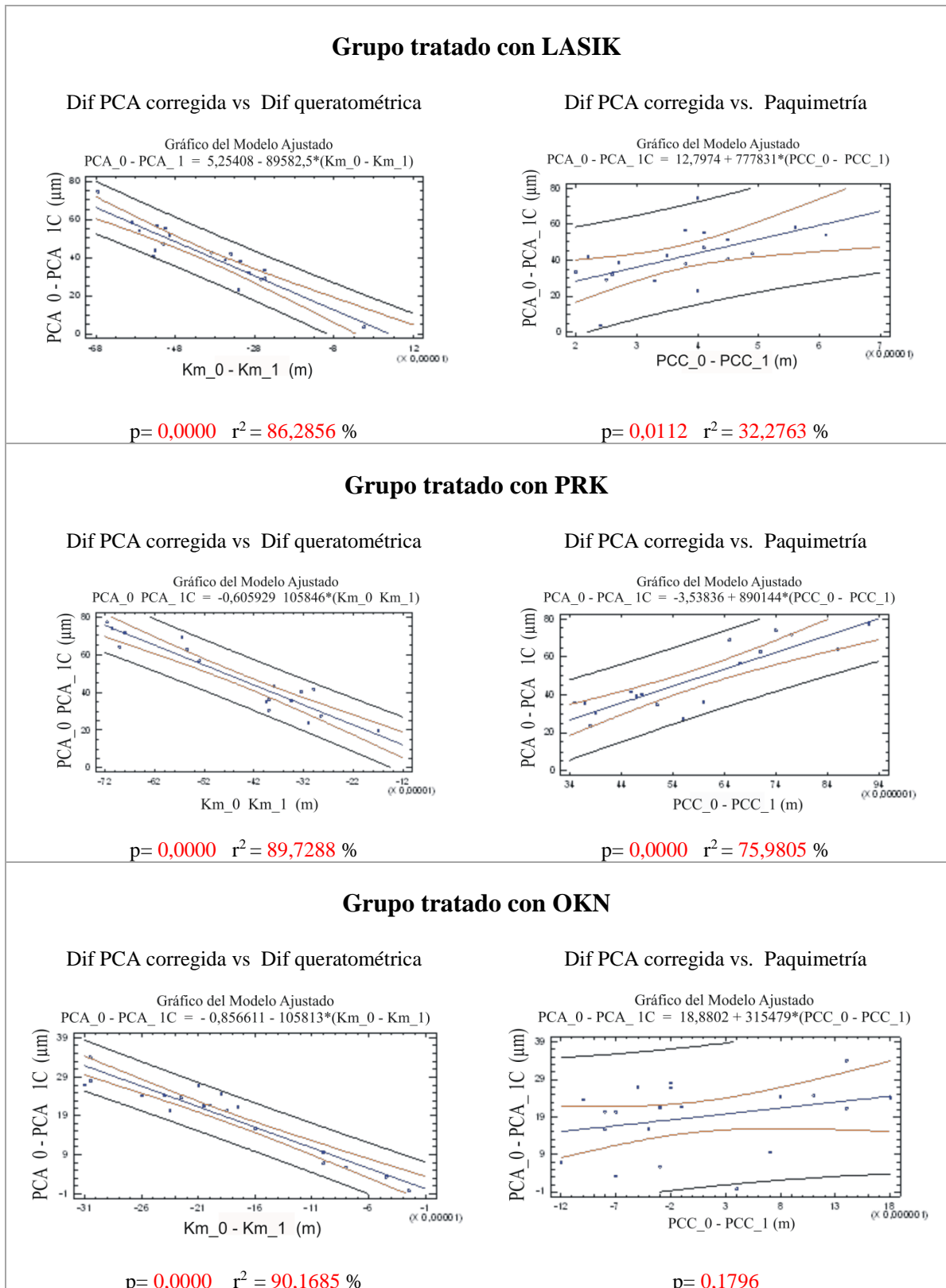


Figura 25. Correlaciones entre los cambios tras el tratamiento en la PCA una vez corregida del artefacto óptico y los cambios en la queratometría media anterior y la Paquimetría corneal

7. DISCUSIÓN

La ortoqueratología nocturna es un tratamiento eficaz y reversible para corregir la miopía mediante el uso de LC de geometría en régimen de uso nocturno. Durante el porte de las lentes, la córnea se remodela de manera efectiva, logrando que el paciente pueda ver sin corrección óptica durante las horas de vigilia. Como se confirma en esta tesis, los pacientes alcanzan una visión inferior al 0,00 logMAR sin compensación óptica.

Los cambios refractivos en los que se establece la estabilidad del tratamiento para conseguir una reducción estable del error refractivo con la OKN se ha fijado en dos semanas, aunque los cambios periféricos continúan por algunas semanas o meses ¹⁵⁵. A lo largo del **estudio 1** hemos podido comprobar que dichos cambios refractivos se consiguen casi en su totalidad en los primeros quince días y que al mes de tratamiento encontramos los máximos cambios que se mantienen durante el año de tratamiento. Se ha comprobado que los cambios en otros parámetros no tan influyentes en el cambio refractivo, continúan más allá del primer mes de tratamiento tales como el RCP y la imagen obtenida con Pentacam de la PCA, que siguen cambiando más allá del primer mes de tratamiento, indicando que se siguen produciendo cambios en la primera superficie corneal.

Esta tesis es la primera que analiza tanto la PCA como el RCP en los dos meridianos principales, y cuenta con una muestra superior que el resto de los estudios que analizan cambios en la superficie posterior y que realiza las medidas a cada paciente en el mismo momento del día, con el fin de que los datos no se vean influenciados por los cambios que se producen en las estructuras corneales a lo largo del día ¹²⁹.

Profundidad de la cámara anterior

Los resultados indican que, tras el uso de lentes de OKN, la profundidad de la cámara anterior se reduce de manera significativa, cuando es analizada con el Pentacam. Esta reducción se produce gradualmente con el tiempo y llega a ser estadísticamente significativa a lo largo de los dos meridianos, horizontal y vertical, en todas las localizaciones analizadas. Con la interrupción del uso de las lentes de OKN, los cambios encontrados en la PCA tras un año de tratamiento, retornaron hacia valores previos al tratamiento, aunque esta reversión no fue total a los 15 días del cese del uso de las lentes. Resulta necesario analizar este hecho en un periodo de tiempo mayor tras la interrupción del tratamiento, para comprobar si existe la reversión completa del efecto inducido por las lentes de geometría inversa.

En la literatura hay pocos estudios que analicen los cambios en la PCA. Uno fue el realizado por el grupo de Tsukiyama y col. ¹²⁸, que no encontraron cambios en el valor máximo de la PCA, aún haciendo un estudio similar al de este trabajo, con el mismo instrumento aunque la muestra era inferior (9 mujeres). Este grupo no especificaba si las medidas se hicieron siempre a la misma hora para cada paciente, tan sólo da un rango de horario entre 6 y 12 horas después de retirar la lente de contacto. Es importante realizar las pruebas siempre a la misma hora del día, puesto que los resultados pueden verse influenciados por dos factores que han sido descritos en estudios previos, como son: las variaciones diurnas que se producen en la PCA a lo largo del día y que llegan a ser estadísticamente significativas ¹²⁹, y la regresión del error refractivo tras la estabilización del tratamiento que se da a lo largo del día, con un promedio de entre 0,25 y 0,75 D. En el diseño de esta tesis, como se mencionó en métodos (ver apartado 6.3.2), se decidió tomar las medidas siempre a la misma hora del día a cada paciente con el fin de minimizar estos

factores en el momento de analizar los cambios en la PCA. Otros autores² informaron de una reducción de 0,01 mm en la PCA después de 2 años de OKN, utilizando para la medida el A-scan. Este cambio no alcanzó significación estadística, probablemente debido a que los sujetos del estudio eran niños cuya miopía progresó debido a un alargamiento axial de 0,25 mm registrados en este periodo. Por lo tanto, el estudio realizado en esta tesis, es el primero en encontrar cambios en la PCA en respuesta a un año de tratamiento con lentes de OKN, cuando es medida con el Pentacam.

LA PCA se puede reducir por diversas causas. La primera explicación factible que nos planteamos en este trabajo fue un aumento del grosor del cristalino. Las causas que pueden dar lugar a un aumento del grosor del cristalino en pacientes sanos, son dos: un aumento de la demanda acomodativa y el aumento del grosor del cristalino atribuido a la edad. Estos dos factores han sido examinados por dos grupos de investigación recientemente. El grupo de Ni y col.¹⁵⁶, utilizó el Pentacam HR para analizar cuánto variaba la PCA cuando disminuían la distancia del estímulo, aumentando la demanda acomodativa, concluyendo que la PCA disminuye 22,8 micras por cada dioptría que se acomoda. Por otro lado y a través de la formación de imágenes mediante resonancia magnética, Jones y col.¹⁵⁷ y Kasthurirangan y col.¹⁵⁸ observaron que la PCA disminuye 0,01 mm al año, por el aumento del espesor del cristalino con el paso de los años. Por lo tanto, podría ser que la reducción de la PCA detectada en nuestro estudio fuese el resultado de una mayor demanda acomodativa después de la corrección del error refractivo y de un aumento del grosor del cristalino debido a la edad. Para el estudio de esta posibilidad se calculó cuánto se podría reducir la PCA con los datos de los pacientes del **estudio 1** y se procedió a la corrección de nuestros datos, para valorar si los cambios encontrados eran debidos a un aumento del grosor del cristalino. Los cálculos se

realizaron de la siguiente manera: en primer lugar se calculó la diferencia queratométrica media encontrada en nuestra muestra al año de utilizar lentes de contacto respecto a la medida basal. Este valor se multiplicó por 22,8 μm y al cómputo global se le sumó 10 μm atribuibles al paso de un año de vida desde que se comenzó el tratamiento. El cálculo resultante fue de 39 μm , siendo esto lo que se reduciría la PCA si el aumento del grosor del cristalino fuera el responsable de la reducción de la PCA hallada en este estudio. Pero el valor calculado, dista mucho del valor encontrado tras el uso de OKN durante un año, que fue de $92,60 \pm 59,50 \mu\text{m}$. De hecho, la reducción de la PCA corrigiendo este posible factor, seguía siendo estadísticamente significativo. Por lo que parece, que el aumento del grosor del cristalino no es viable como una explicación a los cambios encontrados con PCA. Esta conclusión, está respaldada por dos estudios recientes. El primero fue realizado por Walline y col.² quienes estudiaron a un grupo de niños sometidos a OKN, a los cuales se les detectó una ligera reducción en la PCA que no podía atribuirse a un engrosamiento de la lente cristalina, puesto que utilizaron cicloplégicos para paralizar la acomodación. El segundo fue llevado a cabo por Felipe-Márquez y col.¹⁵⁹ los cuales valoraron si la amplitud de acomodación variaba en pacientes jóvenes miopes tratados con OKN durante un largo periodo de tiempo, no encontrando cambios significativos en la función acomodativa. Además, los cambios clínicos se revelaron en sentido inverso a lo que aquí se esperaría, es decir, como una disminución acomodativa. Por todo ello, parece que la reducción de la PCA en paciente con OKN no puede ser atribuida al aumento del grosor del cristalino.

Otras explicaciones posibles para justificar el cambio hallado en la PCA sería una flexión corneal o un error en la medida de la PCA con el Pentacam. Uno de los motivos que nos hizo reflexionar sobre si los hallazgos encontrados en la PCA pueden ser debidos a un

artefacto en la medida del Pentacam, son los cambios encontrados en esta variable en los pacientes sometidos a cirugía refractiva LASIK. En los pacientes operados con esta técnica, se halló una “reducción paradójica de la PCA”. El cambio esperable en la PCA en los pacientes operados con cirugía refractiva, sería un aumento si se produjera una ectasia corneal post-tratamiento, en vez de encontrar una reducción de la PCA, por este motivo la denominaron como “paradójica” ^{61, 75}. Una explicación dada a este fenómeno fue sugerida en respuesta a uno de los artículos anteriormente referenciados, que recogían la disminución de la PCA en pacientes operados de LASIK miópico ⁻¹⁶⁰. En ella se sugería que este cambio no era real y que podía deberse a un artefacto potencial en la medida de la PCA con el Pentacam, al aplanar la primera superficie de la córnea. Estos cambios pudieran venir introducidos por la distorsión óptica, originada por la refracción a través de las diferentes estructuras oculares, y por la distorsión geométrica causada por un desalineamiento entre los elementos ópticos que generan la medida en el instrumento.

El error óptico que puede dar como resultado una reducción de la PCA tras aplanar la primera superficie corneal, es debido a una magnificación de la primera superficie del cristalino cuando su imagen se refracta en la primera superficie de la córnea modificada por el tratamiento y por el cambio de planos entre la primera y la segunda superficie de la misma al reducir el espesor corneal con los diferentes tratamientos ^{78, 161}. -Por este motivo parece coherente que antes de afirmar que la disminución de la PCA encontrada en nuestros pacientes tratados con OKN (en el estudio 1 de esta tesis) pueda ser debida a una flexión corneal, habría que descartar un posible error en la medida de la PCA dada por el Pentacam.

En la actualidad no existe una prueba “gold standard” para la medición de PCA después de la cirugía refractiva o ortoqueratología nocturna, en las que se aplanan la primera

superficie corneal. En córneas que no han sido sometidas a cambios en la primera superficie corneal, las medidas realizadas con Pentacam muestran una alta tasa de reproducibilidad y repetibilidad. Además, se ha demostrado que las medidas de la PCA y del RCP tienen una buena fiabilidad ^{143-144, 162}, aunque otros autores ¹⁴² creen que deben interpretarse con precaución. En esta tesis se optó por realizar una prueba de validación del Pentacam que íbamos a utilizar en nuestras medidas, obteniendo unos valores de reproducibilidad y repetibilidad favorables. De hecho, los cambios observados en las variables analizadas, PCA y RCP son suficientemente mayores que los valores de fiabilidad que obtuvimos.

Para valorar si la reducción en la PCA hallada en el primer estudio de esta tesis es el resultado de una flexión corneal o de un artefacto en la medida del Pentacam, se llevó a cabo el **estudio 3**. Tras la realización de las mediciones en los tres grupos analizados, se encontró una reducción significativa de la PCA en todos los grupos. A la vista de este hallazgo, la posible explicación de la flexión corneal por la presión de la lente en OKN, parece poco probable si se examina lo ocurrido en los grupos de cirugía refractiva, donde tras 6 meses después de la cirugía dicha reducción no es muy viable y donde el cambio remotamente esperable, sería un aumento de la PCA por una posible ectasia corneal. Por tanto, sería factible pensar que el artefacto óptico sea la respuesta al hallazgo de la reducción de la PCA. Para averiguarlo, se llevó a cabo la corrección de la imagen dada por el Pentacam en la medida post-tratamiento mediante el modelo de ojo teórico de Legrand ¹⁶³ (ver anexo 3).

Con el modelo de ojo teórico de Legrand y partiendo de la imagen de la PCA previa al tratamiento dada por el Pentacam se puede calcular la imagen que nos tendría que aportar el instrumento si corrigiese el error óptico. Comparando la imagen de la PCA corregida

con la imagen de la PCA previa al tratamiento dada por el Pentacam, se encontró que seguía existiendo una reducción de esta variable, estadísticamente significativa (t test $p < 0,001$) en los tres grupos (ver tabla 12). Lo que significa, que tras la corrección del error óptico, sigue existiendo una reducción de la PCA que aún no se puede explicar, pero que está relacionada con un error en la medida, al suceder en los tres grupos. La hipótesis de flexión corneal por la reducción de la PCA se excluye, ya que al menos en los dos grupos de cirugía refractiva no se puede esperar una reducción de la PCA, porque el cambio remotamente esperable sería un aumento de la PCA por una ectasia corneal.

Mediante el cálculo de las relaciones entre la reducción de la PCA una vez corregido el error óptico, con los cambios queratométricos y paquimétricos durante el tratamiento, se encontró una correlación inversamente proporcional y estadísticamente significativa (p -valor $< 0,001$) entre los cambios encontrados en la PCA una vez corregida la medida post-tratamiento, con los cambios queratométricos durante el tratamiento. Esta correlación puede explicar casi en un 90 % la reducción residual de la PCA una vez corregido el error óptico, tanto en el grupo de OKN, como en los grupos operados con cirugía refractiva (ver gráfica 2). Por tanto, parece que la causa de la reducción de la PCA que no puede ser justificada por el error óptico está directamente relacionado con los cambios en la primera superficie corneal, de manera que podría ser un factor constante no tenido en cuenta en el cálculo del error óptico, pero que también fuese parte del artefacto de la medida con Pentacam.

En resumen, la relación encontrada entre los cambios en la queratometría y la disminución de la PCA una vez corregido el error en el cálculo de la PCA, debido al cambio de tamaño de la imagen de la cara anterior del cristalino, fue que por cada 0,01 mm de cambio en el radio de curvatura media de la primera superficie córnea se produce

una reducción de la PCA de 0,01 μm . Este parámetro puede ser debido a una distorsión geométrica en la medida causada por la inclinación del plano objeto con respecto al eje óptico del instrumento ⁷⁸, referenciada por otros autores y que no ha sido valorado en esta tesis. Sería necesario llevar a cabo un estudio de la distorsión geométrica indicada para poder asegurar el origen de este “residual” de disminución en la PCA.

Radio corneal posterior

Cuando se analizaron los cambios en el radio corneal posterior tras un año de tratamiento ortoqueratológico, se observó un aplanamiento significativo en el RCP en el centro y en N1, N3, T3, T4 y S1 acompañado de un incurvamiento aunque no significativo, en la localización I2, Estos cambios en la superficie corneal posterior, junto con los cambios en el resto de las capas corneales, ratificados por otros grupos (remodelación epitelial ¹¹², cambios en el estroma ^{109, 116} y cambios en el endotelio^{78,119}) podrían indicar una leve flexión. Cuando se suspendió el tratamiento ortoqueratológico, retirando a los pacientes las lentes de geometría inversa durante 15 días, los cambios encontrados en el radio de la superficie posterior no retornaron a valores pre-tratamiento. Por consiguiente, son necesarios estudios con una interrupción del tratamiento a más largo plazo, para valorar si los cambios en el RCP observados en este trabajo retornan a valores previos al tratamiento.

Hay pocos estudios en la literatura que analicen los cambios en la superficie posterior de la córnea, tras la OKN. En la actualidad, los estudios que se han realizado hasta el momento, han llegado a conclusiones contradictorias. Owens y col. ¹⁶⁴ fueron los primeros en reportar un cambio en la superficie corneal posterior utilizando imágenes de

Purkinje. Este grupo observó un aplanamiento corneal posterior durante la primera semana del tratamiento lente OKN. El grupo de Stillitano y col.¹²⁶ no encontraron cambios ni en el punto más alto ni en el más bajo del mapa de elevación de la superficie posterior dado por Orbscan, durante la primera semana de tratamiento. Aunque estos resultados hay que tratarlos con cautela, puesto que como se ha visto durante la revisión de la literatura, el Orbscan tiene una falta de rigor a la hora de medir la superficie posterior corneal cuando la cara anterior de la córnea se aplana⁶⁵⁻¹²⁷. El grupo de Tsukiyama y col.¹²⁸ no encontraron cambios en el radio corneal posterior en una muestra de nueve mujeres, cuando se analizó el mapa tangencial de la superficie posterior. Por otro lado, Chen y col.¹²⁵ también describieron cambios tras analizar la Sim-K plana y curva del radio corneal posterior, confirmando un aplanamiento de radio posterior después de 1 día de usar las lentes OK. Recientemente, otro estudio realizado por Queiros y col.¹³⁰ evaluó los cambios corneales en la superficie posterior inducidos por OKN, para ello analizaron el mapa de elevación de la superficie posterior dado por el Pentacam y no detectaron ningún cambio significativo, pero sus datos mostraron una tendencia de desplazamiento hacia atrás de la superficie posterior después de 3 meses de tratamiento, mientras que en este mismo estudio en un grupo de LASIK encontró una tendencia hacia un desplazamiento hacia delante.

El motivo por el que los grupos que utilizaron el mismo instrumento para el análisis de la superficie posterior que el utilizado en esta tesis, no encontraran resultados uniformes y diferentes a los encontrados en este trabajo, puede ser por la metodología utilizada. El grupo de Tsukiyama y col.¹²⁸ no especifica el momento del día en el que se realizaban la prueba. Chen y col.¹²⁵ realizaron las medidas entre las 2 horas y 8 horas tras retirar las LC. Y el grupo de Queiros y col.¹³⁰ no especifican en qué momento tras retirar la LC se

realizaron las medidas, por lo que no podemos valorar si estos resultados están influenciados por los cambios en la variable estudiada a lo largo del día. Como se ha demostrado en estudios previos ¹²⁹, la medida del RPC varía a lo largo del día, debido al edema corneal que se produce mientras dormimos. Al despertar el edema corneal va disminuyendo y la superficie posterior se va incurvando de manera significativa a lo largo del día. Estos cambios podrían enmascarar pequeñas variaciones en la superficie posterior hacia radios más planos, por el tratamiento de OKN. Por lo tanto, el presente estudio se llevó a cabo con una metodología clara, realizando las medidas biométricas a cada paciente siempre en el mismo momento del día, siendo el primer estudio en confirmar que se producen cambios en el RCP en respuesta a un año de tratamiento con lentes de OKN.

En el caso de la cirugía refractiva, la superficie posterior ha sido protagonista de numerosos estudios con diferentes instrumentos disponibles para dicho análisis, como se ha explicado a lo largo de la introducción. El interés de la ciencia por estudiar los cambios en esta superficie es analizar si tras la cirugía refractiva se produce una ectasia corneal posterior a la ablación. El instrumento más utilizado en la actualidad para el estudio de la cara posterior corneal es el Pentacam, que se encuentra en la mayoría de las clínicas refractivas y en muchas de las consultas oftalmológicas. Debido a este hecho, el estudio de la superficie posterior en la cirugía refractiva con este instrumento cuenta con un número importante de publicaciones^{60, 63, 67-68, 71-72}.

En la cirugía refractiva LASIK para la reducción de miopía se han encontrado cambios tempranos en la superficie posterior de la córnea. Estos cambios se mantienen durante la primera semana y comienzan a disminuir hacia el nivel preoperatorio después de 1 mes de la cirugía. Resultados similares han sido aportados por varios estudios: Pérez-Escudero y col. ⁶³ encontraron un aumento de la pendiente de la superficie posterior de la córnea, el

primer día tras la cirugía refractiva y este cambio desapareció una semana después; D. Smadja y col.⁶⁷ encontraron una incurvación de la córnea posterior y un cambio hacia una forma prolata apreció al día y a la semana tras la cirugía, volviendo a parámetros normales en la medida del mes, siendo mayor el cambio cuanto más profunda se había realizado la ablación corneal; Zhang y Wang⁷⁰ hallaron un cambio en la elevación posterior al mes de tratamiento revertiendo a los 6 meses; Ciolino y col.⁶⁹ no obtuvieron un cambio significativo en la elevación posterior tras estudiar 2380 ojos; A más largo plazo, Grzybowski y col.⁵⁷ encontraron resultados similares.

Con anterioridad a la aparición de este instrumento, diversos estudios investigaron la superficie posterior de la córnea post-cirugía refractiva utilizando el Orbscan. En estos estudios se observó que había un aumento de la elevación posterior corneal tras la cirugía refractiva sugiriendo la posibilidad de una ectasia corneal⁴⁸, el seguimiento de estos pacientes a lo largo del tiempo, para verificar el diagnóstico aportado por el instrumento, concluyó que no se producían otros cambios que indicaran un diagnóstico certero de ectasia corneal, como son el aumento de la miopía o del astigmatismo irregular⁴⁷. El aumento de elevación de la cara posterior encontrado con el Orscan en pacientes operados de cirugía refractiva miópica se pudo explicar por el cambio de la imagen de la superficie posterior, debido a un efecto en la magnificación de la imagen de esta superficie después de la cirugía LASIK, por la modificación de la forma de la primera superficie corneal. Varios grupos (Nawa y col.⁶⁵, en el 2005, Cheng AC y col.¹²⁷ en el 2009) desarrollaron modelos matemáticos para estudiar y corregir el error en la medida de la curvatura corneal posterior con Orbscan, en pacientes operados de miopía con cirugía refractiva. Los resultados de los cálculos del error que podía darse en la medida de la elevación de la superficie posterior, fueron compatibles con los cambios en la elevación de la superficie

posterior debidos a una posible "ectasia", hallada en estos pacientes tras la cirugía refractiva.

Con la aparición del Pentacam, se han realizado varias publicaciones que han estudiado la fiabilidad de la medida de RCP tras la modificación del radio de la primera superficie corneal ^{63, 145}, concluyendo que el Pentacam es una herramienta útil para detectar la potencia de la refracción corneal antes y después del LASIK. Algunos estudios experimentales, han informado de cambios significativos en la superficie posterior de la córnea después del LASIK, que han sido comentados en esta memoria^{51, 165}. Hay autores que han puesto en duda estos hallazgos encontrados con el Pentacam, ya que las imágenes de la superficie posterior de la córnea podrían verse afectados, al igual que sucediera con el Orbscan, por los cambios producidos por el láser en la superficie anterior corneal ⁷⁷. En este sentido, el manual del Pentacam ⁶⁶ afirma que el software del instrumento realiza la corrección en la medida de la forma de la superficie posterior. La distorsión óptica que puede surgir en la superficie corneal posterior como consecuencia de la geometría que tiene el instrumento para la formación de imágenes de Scheimpflug, es corregida con el software del instrumento, utilizando un programa de trazado de rayos, aunque los fabricantes no especifican que tipo de ajustes realizan.

Uno de los grupos que estudió esta discrepancia fue el de Pérez-Escudero y col. ⁶³ quienes para clarificar si la medida del RCP con Pentacam se veía afectada por los cambios refractivos en la primera superficie corneal, decidieron validar la medida del radio posterior con el Pentacam utilizando un modelo de ojo híbrido porcino / plástico. Para el experimento, utilizaron varias superficies de plástico (pistones) de radios conocidos que se situaron tras las diferentes córneas, montadas en el modelo de ojo híbrido, las cuales mostraron un amplia gama de radios anteriores. Tras el análisis no se encontró una

correlación entre radio anterior y posterior, lo que indica que la superficie anterior no afectó a la medición de la superficie posterior. Tampoco hubo correlación entre el astigmatismo de la superficie anterior corneal y la posterior, ni entre la asfericidad anterior y la posterior. Concluyendo, que la medida con el Pentacam del radio posterior corneal se puede obtener con una alta capacidad de repetición y que las medidas de la superficie posterior son independientes de los cambios o asimetrías que se produzcan en la cara anterior de la córnea. Por tanto, parece que el Pentacam es un instrumento apropiado para medir los cambios en el radio posterior aunque se produzca un cambio queratométrico en la primera superficie corneal como sucede en la OKN.

Para el análisis del radio corneal posterior en el primer estudio de esta tesis, se han analizado los datos directamente, tal y como los daba el instrumento, partiendo de la base que el instrumento aporta medidas del RCP fiables y repetibles, independientemente de los cambios que se produzcan en el cara anterior por el moldeo de la lente de OKN. Además en el segundo estudio, tras analizar los resultados, se pudo comprobar que los valores del RCP no recuperan los valores pre-tratamiento, tras la interrupción del uso de las lentes de geometría inversa, durante 15 días. Teniendo en cuenta que los valores queratométricos de la primera superficie, durante este mismo periodo, vuelven prácticamente a valores preoperatorios, es un dato más para afirmar que la medida de los radios de la superficie posterior no están afectados por un artefacto debido a los cambios en la superficie anterior. Por consiguiente podemos concluir que los cambios encontrados en el RCP en los pacientes tratados con OKN durante un año, son debidos al uso de las lentes de geometría inversa, y que estos cambios no retornan a valores pre-tratamiento después de 15 días de retirar las lentes.

Una explicación a los cambios encontrados en el RCP en los pacientes sometidos a cirugía refractiva, en una etapa temprana (tiempo inferior a 3 meses), donde se produce un incurvamiento de la zona central y un aplanamiento de la periferia corneal, sea que probablemente estos cambios estén relacionados con el proceso de cicatrización de la herida tras la cirugía, que parece que puede producir un proceso inflamatorio en la zona periférica^{71, 74}. Se ha demostrado que en la etapa de curación de la herida, se produce una cicatriz estromal primitiva hipocelular en la zona central y paracentral de la interfase del colgajo, biomecánicamente más débil, sin evidencias de remodelación del estroma con el tiempo. En contraste, en el borde de la herida se produce una cicatriz fibrótica hiper celular del estroma, con aumento gradual de la resistencia a la tracción de la herida, hasta aproximadamente 3,5 años después de la intervención. Estos cambios son concordantes con los cambios encontrados en la cara posterior corneal hacia prolata tras la cirugía LASIK encontrada por algunos autores¹⁶⁶⁻¹⁶⁷. Al ser la córnea central biomecánicamente más débil que la periferia, será más proclive a una mayor deformación en esta zona, lo que lleva a un mayor aumento de la pendiente de la córnea central posterior.

En cuanto a la elasticidad de la córnea, se cree que el desplazamiento hacia adelante de la superficie posterior de la córnea después de la cirugía refractiva, depende de la cantidad de estroma que se deje de lecho estromal, al ser menos resistente el estroma posterior que el estroma anterior. Por tanto, y según el estudio de Ranleman y col.¹⁶⁸ parece que la resistencia a la tracción de cohesión no es uniforme en toda la córnea, correlacionándose inversamente con la profundidad del estroma. Por eso a mayor profundidad en la ablación del colgajo corneal menos resistencia a la deformación. Esto último fue confirmado mediante los resultados de Smadja y col.⁶⁷ que encontraron un mayor incurvamiento de la

cara posterior corneal en el grupo cuya ablación era más profunda, aunque volvieron a valores preoperatorios al mes de la cirugía¹⁶⁹.

En la ortoqueratología nocturna, objeto de interés de esta tesis, encontramos cambios estadísticamente significativos en el RCP durante el tratamiento en las localizaciones que coinciden con las áreas donde la lente de contacto crea una mayor presión sobre la córnea, que son: el área central que coincide con la zona de tratamiento de la lente y la zona paracentral que coincide con la banda de alineamiento de la lente (ver Figura 14).

Como sabemos la córnea tiene una naturaleza viscoelástica¹⁷⁰. En términos corneales, el módulo de Young se aproxima a la curva que puede explicar las propiedades viscoelásticas de la córnea, a mayor módulo de Young mayor rigidez y menor deformación¹⁷¹. El módulo de Young viene determinado por la siguiente fórmula: $E = \sigma / \epsilon$. Donde σ es el esfuerzo uni-axial de tensión o compresión y ϵ es la deformación normal. La córnea no es isotrópica¹⁷²⁻¹⁷⁵, o lo que es lo mismo, el módulo de Young no es el mismo en todos los puntos de la córnea. Cuando las fuerzas/cargas son meridionales el módulo de Young es mayor en las regiones central y paracentral en comparación con la zonas más cercanas a limbo, mientras que cuando las presiones/cargas son circunferenciales, como es el caso de la LC de OKN sobre la córnea, el módulo de Young mayor se encontró en la zona limbal¹⁷². Por tanto en la zona central donde el módulo de Young es menor al aplicar una fuerza circunferencial, sería la zona más sensible a la hora de encontrar cambios de moldeo corneal.

Trasladándolo a nuestros resultados, vemos que la zona central de 2 mm de diámetro, es precisamente la zona donde más temprano observamos cambios en la forma de la superficie posterior, modificando el RCP de manera estadísticamente significativa. Coincidiendo esta zona, con el centro de la zona óptica de la lente de contacto. Después

de un año de OKN, el aplanamiento también se produjo en la localización N3, coincidiendo ésta con el área anular delimitada entre 3 y 4 mm respecto del centro que corresponde a la banda alineación de la lente de contacto (ver Figura 14). La incurvación o la disminución en la curvatura del RCP en la localización I2, coincidió con el comienzo de la zona de retorno lagrimal de la lente, donde la lente produce una presión negativa, es decir una fuerza con dirección de la córnea hacia la LC. El hecho de que se encontraran más cambios en la zona nasal que en el resto de los cuadrantes, podría atribuirse a que siendo el meridiano horizontal y en concreto la parte nasal más plano que el meridiano vertical, es esta zona donde la banda de alineación va a generar más presión sobre la córnea.

En cuanto a la reversibilidad del RCP, el hecho de que la superficie corneal posterior no recupere la forma después de 15 días de retirar la lente de contacto de OKN, puede ser debida a la propiedad viscoelástica de la córnea y más concretamente a la anelasticidad. En cualquier material viscoelástico tras la aplicación de un esfuerzo, se origina una deformación instantánea seguida de una deformación viscosa dependiente del tiempo y una deformación elástica retardada en el tiempo, a lo que se conoce con el término de anelasticidad ¹⁷⁶. Cuando se elimina la carga tiene lugar el proceso inverso, es decir, existe una cierta recuperación instantánea seguida por una recuperación retardada que depende del tiempo en función de la estructura molecular del material y que puede llevar o no al material a recuperar sus dimensiones originales. Por tanto, cuando retiramos el porte de las LC de OKN la deformación elástica continúa aumentando después de su uso y se requiere que transcurra un periodo de tiempo “x” para que la estructura corneal se recupere completamente. El tiempo que tarda en recuperar la forma depende de los mecanismos microscópicos en la estructura interna de la córnea.

Con la OKN se han encontrado cambios significativos en la estructura interna, mediante la microscopía confocal ¹⁰⁹, como son un mayor número de queratocitos activados en el estroma, una disminución de la densidad de las células basales del epitelio y una mayor visibilidad de las células aladas y superficiales del epitelio. Todos estos cambios volvieron a los valores basales cuando el uso de lentes cesó durante un mes. Aunque otros factores analizados en este estudio, como el grosor del epitelio corneal no retornó a los valores basales tras el mes de cese del tratamiento.

Parece por tanto que 15 días son insuficientes, para que la superficie corneal posterior retorne a los valores pre-tratamiento. Siendo necesario estudios a más largo plazo que verifiquen que los cambios encontrados en esta tesis en el RCP retornan a los valores previos al tratamiento.

Longitud Axial

La medida de la LA se investigó con el biómetro óptico IOL-Master. Se ha demostrado que las medidas de LA con este instrumento son reproducibles y repetibles. El IOL-Master muestra un rendimiento superior al instrumento que hasta ahora ha sido considerado la prueba “gold standard”, el A-scan de ultrasonido¹⁷⁷. Este hecho junto con ser un instrumento de no contacto, nos hizo decantarnos por él para evaluar la LA de los paciente tratados con OKN.

En el **estudio 1** se halló una reducción en la medida de la LA_m con el tratamiento a largo plazo con OKN. Esta disminución fue gradual a lo largo del tiempo, alcanzando una reducción de 160 micras después de un año de tratamiento OKN, lo que corresponde a un reducción de 0,66% en la medida total de esta variable. Esta reducción correspondería

con una reducción de la potencia total del ojo de $0,48\text{ D}$ ¹⁷⁸. La reducción de la LA_m se mantuvo estable durante los 15 días en los que se interrumpió el uso de las LC después de un año de tratamiento. En un trabajo previo a éste realizado por el mismo grupo de investigación que el presente trabajo, se halló también una reducción significativa ($p < 0,05$) de entre $20\text{-}30\ \mu\text{m}$ en la LA con el IOL-Master, en un grupo de 15 miopes jóvenes tratados con OKN¹⁷⁹. En este caso, la reducción se encontró a los 15 días, al mes y a los 6 meses de uso de las lentes de geometría inversa, no observando diferencias significativas con la medida basal, al año de tratamiento ni tras la interrupción del tratamiento durante un mes.

Como hemos comprobado anteriormente, durante el desarrollo de esta tesis, la reducción de la PCA encontrada con el Pentacam, en los pacientes tratados con ortoqueratología nocturna, es fruto de un error en el software del instrumento, que no corrige el error óptico producido por la magnificación de la imagen de la primera superficie del cristalino. Por lo que una posible explicación para la disminución de la LA_m , sería que se produjera una disminución en la cámara vítrea, puesto que la PCA no parece que varíe.

Otra posible explicación es que el instrumento infiera un error en la medida de la LA cuando la superficie corneal es aplanada por la lente de contacto, aunque esto es poco probable.

El IOL-Master utiliza la interferometría de coherencia parcial para medir la longitud de camino óptico dentro del ojo, convirtiéndola posteriormente en la LA. Para realizar esta transformación utiliza un índice único (1,3549) optimizado en base a un modelo de ojo teórico de 24 mm de longitud axial y con un espesor del cristalino de $3,6\text{ mm}$, para una media de longitud de onda de 780 nm ¹⁸⁰⁻¹⁸¹.

Cambios en el cristalino pueden producir pequeños errores en el cálculo de la LA. Atchison D. y col ¹⁸² calcularon los posibles errores en la medida como resultado de la acomodación, mediante un modelo de ojo esquemático de Gullstrand, con un índice de gradiente específica, respecto al índice único dado por el instrumento. Según estos cálculos se produciría un error que haría que la LA se incrementara entre 18 y 26 μm para una acomodación de 10,9 D. Otro grupo formado por Faria-Ribeiro M y col ¹⁸¹ mediante un simulador de trazado de rayos evaluaron el impacto del grosor del cristalino en la medida de la LA, encontrando una variación de 28 μm entre la lente más gruesa y la más fina.

Estas diferencias son pequeñas cuando vamos a utilizar esta medida para el cálculo de lentes intraoculares, ya que una variación de cien micras corresponde a errores en la potencia de la lente de 0,25D. Pero sí se deben tener en cuenta en estudios en los que se evalúan pequeñas modificaciones en esta medida. Aunque en nuestros pacientes es poco probable que estos errores sucedieran puesto que el test de fijación del instrumento está preparado para evitar la acomodación.

Por otro lado, existen varios estudios que han encontrado una disminución de la LA mayor de la esperada tras la cirugía refractiva PRK para la corrección de la miopía, con el IOL-Máster. Rosa N. y col. ¹⁸³, tras estudiar los cambios en la LA en 184 ojos operados de miopía con PRK, hallaron una disminución en la medición de la LA más grande que la profundidad de ablación teórica y vieron que la diferencia entre la disminución de la LA y la ablación, aumentaba a medida que la corrección se hizo mayor. Chalkiadakis SE y col ¹⁸⁴ confirmaron estos resultados en un estudio piloto, no hallando una buena correlación entre la profundidad de la ablación y la disminución de la LA encontrada en estos pacientes. Quizás la disminución de la LA encontrada en los pacientes operados de

miopía con PRK, sean debidos a un artefacto óptico por los cambios en curvatura corneal central y el cambio de planos principales de las superficies corneales por el tratamiento. Se sabe que cuando un instrumento mide el poder corneal, lo hace a partir de la superficie anterior dando un poder a la superficie posterior en base a una relación promedio entre ambas superficies¹⁸⁵. Esto es aceptable en un ojo normal, pero no en ojos donde el cambio de curvatura respecto de la superficie anterior con los tratamientos refractivos pueden dar lugar a sobreestimaciones en el poder corneal, llevando a un error hipermetrópico en la refracción postoperatoria¹⁸⁶.

Por lo tanto, son necesarios más estudios antes de poder hacer conclusiones sobre los datos encontrados en la LA_m en el desarrollo de la presente tesis doctoral. Éste ha sido el motivo de comenzar un nuevo estudio que se está desarrollando en la actualidad donde se analizan la LA en pacientes tratados con OKN y en la que se comparan las medidas obtenidas con dos biómetros que utilizan sistemas de medida de diferente naturaleza. Como son el IOL-Master que como hemos visto utiliza la interferometría de coherencia parcial y con el biómetro A-scan que utiliza ultrasonido para la realización de la medida.

En resumen, parece que la OKN además de producir cambios en las primeras capas corneales, produce cambios en el RCP que pueden indicar una ligera flexión que afecta principalmente a la zona central, siendo clínicamente poco significativa aunque pensamos que puede ser relevante para la estabilidad y la durabilidad del efecto OKN durante el día. Cuando se suspende el tratamiento ortoqueratológico durante 15 días, la superficie anterior prácticamente vuelve a los parámetros previos al tratamiento, mientras que en la superficie posterior aún se mantienen los cambios. Por otro lado, en esta tesis se ha podido demostrar que el Pentacam subestima la medida de la PCA cuando se aplanan la primera superficie corneal.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones derivadas de la realización de esta tesis son las siguientes:

1. La ortoqueratología nocturna es una técnica eficaz para corregir la miopía, aportando una visión óptima a los 15 días de comenzar el tratamiento y una corrección máxima al mes, manteniéndose estable a lo largo del tratamiento. Retornando el error refractivo a los valores basales con la interrupción del porte de las lentes de contacto durante 15 días.
2. La ortoqueratología nocturna no produce cambios en la profundidad de la cámara anterior que asegure una flexión corneal evidente tras un año de tratamiento, si bien los cambios hacia radios más planos de la curvatura corneal posterior podrían indicar una leve flexión de la córnea.
3. La reversibilidad total del tratamiento no se alcanza tras 15 días de interrumpir el uso de lentes de ortoqueratología nocturna. Todos los parámetros tienden hacia valores basales de manera significativa, excepto en el radio corneal posterior donde tan sólo revierten los cambios en una de las localizaciones estudiadas y en la longitud axial modificada. Serán necesarios estudios a más largo plazo que verifiquen la reversibilidad de tratamiento.

4. La longitud axial modificada disminuye significativamente con el uso de lentes de ortoqueratología nocturna, no pudiendo explicar este resultado con los datos disponibles en estos estudios, por lo que actualmente se está trabajando para verificar la naturaleza de este hallazgo.

5. La profundidad de la cámara anterior se ve infraestimada por el Pentacam debido a un error en el software del instrumento, cuando la primera superficie corneal se modifica hacia radios más planos como consecuencia de un tratamiento refractivo. Dado que parte de la reducción ha podido ser justificada por la distorsión óptica, serán necesarios estudios que analicen si el origen de la disminución que no ha podido ser explicada en esta tesis pudiera ser debida a la distorsión geométrica introducida en la medida por el instrumento.

9. TRABAJOS MÁS RELEVANTES DEL DOCTORADO RELACIONADOS CON LA TEMÁTICA DE ESTA TESIS

Publicaciones generadas con esta tesis:

- Gonzalez-Mesa A, Villa-Collar C, Lorente-Velazquez A, Nieto-Bona A. **Anterior segment changes produced in response to long-term overnight orthokeratology.** *Curr Eye Res.* Aug 2013;38(8):862-870.
- Gonzalez-Mesa A, Lorente-Velazquez A, Villa-Collar C Nieto-Bona A. **Reliability of anterior chamber depth measurements using Pentacam after refractive corneal treatment.** *PENDIENTE DE PUBLICACIÓN*

Publicaciones indirectas relacionadas con la temática:

- Nieto-Bona, A, Lorente-Velázquez A, González Mesa A, Villa Collar, C. **Ortoqueratología nocturna. Calidad óptica y satisfacción a los 6 meses de uso.** *Gaceta Óptica.* Julio/Agosto;2009,439;18:26
- Amelia Nieto-Bona, Amalia Lorente-Velázquez, César Villa Collar, Ana González Mesa. **Long-term changes in anterior chamber depth induced by overnight orthokeratology.** *AttiFond. Giorg. Ronchi* 2011;LXV: n.2- Marzo-Aprile
- Amelia Nieto-Bona, Ana Gonzalez Mesa, Paz Nieto Bona, Cesar Villa Collar, Amalia Lorente Velázquez. **Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal cell morphology and corneal thickness.** *Cornea.* 2011 Jun;30(6):646-54.

- Lorente Velázquez Amalia, PhD; Amelia Nieto-Bona; Cesar Villa Collar; Ana González Mesa. **Straylight and contrast sensitivity after corneal refractive therapy.** *Optom Vis Sci.* 2011 Oct;88(10):1245-51.
- Nieto-Bona, A, González Mesa A, Nieto-Bona, MP, Villa Collar C, Lorente-Velázquez A. **Long-term changes in morphology induced by overnight orthokeratology.** *Current Eye Research.* 2011 Oct;36(10):895-940
- Lorente Velázquez Amalia, Ana González Mesa; José Ramón Gutiérrez, Cesar Villa Collar Amelia Nieto-Bona. **Long-term changes in straylight induced by corneal refractive therapy: A pilot study.** *Cont Lens Anterior Eye.* 2014 Jun;37(3):144-8.

Proyectos de financiación:

- **Efecto de los cambios histológicos producidos por ortoqueratología nocturna y cirugía refractiva corneal en la calidad óptica.**
 Tipo de contrato: Acogido al artículo 83 de la LOU
 Entidad financiadora: Interlenco S.A.
 Entidades participantes: UCM (231/2007)
 Duración: Julio 2007-Enero 2009
 Investigador principal: Amelia Nieto Bona
 Número de investigadores participantes: 3
- **Efecto y reversibilidad de la ortoqueratología nocturna en la fisiología corneal**
 Tipo de contrato: Acogido al artículo 83 de la LOU
 Entidad financiadora: Interlenco S.A.
 Entidades participantes: UCM (87/2009)
 Duración: Febrero 2009-Agosto 2010
 Investigador principal: Amelia Nieto Bona
 Número de investigadores participantes: 3

Comunicaciones orales en congresos:

- Ana González-Mesa, Amelia Nieto-Bona, Cesar Villa Collar, Amalia Lorente –Velázquez. **Anterior chamber depth changes produced in response to short-term overnight orthokeratology.** OK 1st Meeting of European Academy of Orthokeratology
- Ana González Mesa, Amelia Nieto Bona, Amalia Lorente Velázquez, Cesar Villa Collar. **Cambios producidos en el segmento anterior en respuesta a un largo periodo de tiempo de uso de ortoqueratología nocturna.** DOPTOM 14

Postes científicos presentados a congresos:

- Ana González Mesa , Amelia Nieto Bona, Amalia Lorente Velázquez, Cesar Villa Collar. **Cambios en la cámara anterior en respuesta al uso de ortoqueratología nocturna en un corto periodo de tiempo OPTOM 2012**

REFERENCIAS

1. Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Curr Eye Res.* Jan 2005;30(1):71-80.
2. Walline JJ, Jones LA, Sinnott LT. Corneal reshaping and myopia progression. *Br J Ophthalmol.* Sep 2009;93(9):1181-1185.
3. Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Apr 2011;52(5):2170-2174.
4. Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, Takahashi H, Oshika T. Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jun 2012;53(7):3913-3919.
5. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutierrez-Ortega R. Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: refractive and biometric changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):5060-5065.
6. Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Oct 2012;53(11):7077-7085.
7. Puell-Marín C. Óptica Fisiológica: El sistema óptico del ojo y la visión binocular *Universidad Complutense de Madrid.* ISBN Versión Digital: 1-4135-6363-5.
8. Applegate RA, Howland HC. Refractive surgery, optical aberrations, and visual performance. *J Refract Surg.* May-Jun 1997;13(3):295-299.
9. Moreno-Barriuso E, Lloves JM, Marcos S, Navarro R, Llorente L, Barbero S. Ocular aberrations before and after myopic corneal refractive surgery: LASIK-induced

changes measured with laser ray tracing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* May 2001;42(6):1396-1403.

10. Kobayashi Y, Yanai R, Chikamoto N, Chikama T, Ueda K, Nishida T. Reversibility of effects of orthokeratology on visual acuity, refractive error, corneal topography, and contrast sensitivity. *Eye Contact Lens.* Jul 2008;34(4):224-228.

11. Birk DE, Trelstad RL. Extracellular compartments in matrix morphogenesis: collagen fibril, bundle, and lamellar formation by corneal fibroblasts. *J Cell Biol.* Dec 1984;99(6):2024-2033.

12. Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. *J Physiol.* Apr 30 1957;136(2):263-286.

13. Piatigorsky J. Enigma of the abundant water-soluble cytoplasmic proteins of the cornea: the "refracton" hypothesis. *Cornea.* Nov 2001;20(8):853-858.

14. Gottsch JD, Chen CH, Aguayo JB, Cousins JP, Strahlman ER, Stark WJ. Glycolytic activity in the human cornea monitored with nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Ophthalmol.* Jun 1986;104(6):886-889.

15. Weissman BA, Fatt I, Rasson J. Diffusion of oxygen in human corneas in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jan 1981;20(1):123-125.

16. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ, Wolff EAote, orbit. *Wolff's anatomy of the eye and orbit.* 8th ed. ed. London: Chapman & Hall Medical; 1997.

17. Atchison DA, Smith GO. *Optics of the human eye.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000.

-
18. Sack RA, Nunes I, Beaton A, Morris C. Host-defense mechanism of the ocular surfaces. *Biosci Rep.* Aug 2001;21(4):463-480.
 19. Pfister RR. The normal surface of corneal epithelium: a scanning electron microscopic study. *Invest Ophthalmol.* Sep 1973;12(9):654-668.
 20. 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.* May 2000;41(6):1316-1326.
 21. Hanna C, O'Brien JE. Cell production and migration in the epithelial layer of the lens. *Arch Ophthalmol.* Jul 1961;66:103-107.
 22. Colina JADdl. Complicaciones de las Lentes de Contacto. *Tecnimedia Editorial, SL.* 1998.
 23. Lagali N, Germundsson J, Fagerholm P. The role of Bowman's layer in corneal regeneration after phototherapeutic keratectomy: a prospective study using in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Sep 2009;50(9):4192-4198.
 24. Nishida T, Yasumoto K, Otori T, Desaki J. The network structure of corneal fibroblasts in the rat as revealed by scanning electron microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Dec 1988;29(12):1887-1890.
 25. Yue BY, Sugar J, Schrode K. Collagen staining in corneal tissues. *Curr Eye Res.* Aug 1986;5(8):559-564.
 26. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jul 1991;32(8):2244-2258.

27. Fregard TJ. The physical basis of transparency of the normal cornea. *Eye (Lond)*. 1997;11 (Pt 4):465-471.
28. McKee HD, Irion LC, Carley FM, et al. Re: Dua et al.: Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer) (*Ophthalmology* 2013;120:1778-85). *Ophthalmology*. May 2014;121(5):e24-25.
29. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol*. Dec 1982;100(12):1942-1947.
30. Fitch JM, Birk DE, Linsenmayer C, Linsenmayer TF. The spatial organization of Descemet's membrane-associated type IV collagen in the avian cornea. *J Cell Biol*. Apr 1990;110(4):1457-1468.
31. Bourne WM, Johnson DH, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. III. Fuchs' dystrophy. *Arch Ophthalmol*. Dec 1982;100(12):1952-1955.
32. Laule A, Cable MK, Hoffman CE, Hanna C. Endothelial cell population changes of human cornea during life. *Arch Ophthalmol*. Nov 1978;96(11):2031-2035.
33. Welge-Lussen U, May CA, Neubauer AS, Priglinger S. Role of tissue growth factors in aqueous humor homeostasis. *Curr Opin Ophthalmol*. Apr 2001;12(2):94-99.
34. Sourasky AaS. *Emmetropia and its Aberrations. A study in the correlation of the optical components of the eye. [By] A. Sorsby [and others], etc*: London; 1957.
35. Fulton AB, Dobson V, Salem D, Mar C, Petersen RA, Hansen RM. Cycloplegic refractions in infants and young children. *Am J Ophthalmol*. Aug 1980;90(2):239-247.

-
36. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. A longitudinal study of sequels to low birth weight. III. Ultrasound ophthalmometry and keratometry of anterior eye segment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Jun 1982;60(3):393-402.
37. Ojaimi E, Rose KA, Morgan IG, et al. Distribution of ocular biometric parameters and refraction in a population-based study of Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Aug 2005;46(8):2748-2754.
38. Lim LS, Saw SM, Jeganathan VS, et al. Distribution and determinants of ocular biometric parameters in an Asian population: the Singapore Malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jan 2010;51(1):103-109.
39. Sorsby A, Leary GA. *A longitudinal study of refraction and its components during growth*. [S.l.]: M.R.C.; 1969.
40. Duke-Elder S. *System of ophthalmology. vol. 5, Ophthalmic optics and refraction*. [S.l.]: C.V. Mosby Company; 1970.
41. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. A longitudinal study of sequels to low birth weight. IV. Ultrasound ophthalmometry of vitreous and axial length. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Jun 1982;60(3):403-411.
42. Brown NP, Koretz JF, Bron AJ. The development and maintenance of emmetropia. *Eye (Lond)*. 1999;13 (Pt 1):83-92.
43. Lambert SR. The effect of age on the retardation of axial elongation following a lensectomy in infant monkeys. *Arch Ophthalmol*. Jun 1998;116(6):781-784.
44. Barraquer J. Queratomileusis para la correccion de la miopia. *Arch Soc Am Oftalmol Optom*. 1964;5:27-48.
-

45. Microkeratome cutting blade and method for performing corneal resections US 6656196 B1.
46. Vigo L, Scandola E, Carones F. Scraping and mitomycin C to treat haze and regression after photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg.* Jul-Aug 2003;19(4):449-454.
47. RI Barraquer MDT, E Torres. Distrofias y degeneraciones corneales. Barcelona. *ESPAXS.* 2004.
48. Comaish IF, Lawless MA. Progressive post-LASIK keratectasia: biomechanical instability or chronic disease process? *J Cataract Refract Surg.* Dec 2002;28(12):2206-2213.
49. Wang Z, Chen J, Yang B. Posterior corneal surface topographic changes after laser in situ keratomileusis are related to residual corneal bed thickness. *Ophthalmology.* Feb 1999;106(2):406-409; discussion 409-410.
50. Baek T, Lee K, Kagaya F, Tomidokoro A, Amano S, Oshika T. Factors affecting the forward shift of posterior corneal surface after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology.* Feb 2001;108(2):317-320.
51. Seitz B, Torres F, Langenbacher A, Behrens A, Suarez E. Posterior corneal curvature changes after myopic laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology.* Apr 2001;108(4):666-672; discussion 673.
52. Eggink FA, Beekhuis WH. Contact lens fitting in a patient with keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* Jul 2001;27(7):1119-1123.

-
53. Randleman JB, Russell B, Ward MA, Thompson KP, Stulting RD. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology*. Feb 2003;110(2):267-275.
54. Kamiya K, Oshika T, Amano S, Takahashi T, Tokunaga T, Miyata K. Influence of excimer laser photorefractive keratectomy on the posterior corneal surface. *J Cataract Refract Surg*. Jun 2000;26(6):867-871.
55. Miyata K, Kamiya K, Takahashi T, et al. Time course of changes in corneal forward shift after excimer laser photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol*. Jul 2002;120(7):896-900.
56. Kamiya K, Oshika T. Corneal forward shift after excimer laser keratorefractive surgery. *Semin Ophthalmol*. Mar 2003;18(1):17-22.
57. Grzybowski DM, Roberts CJ, Mahmoud AM, Chang JS, Jr. Model for nonectatic increase in posterior corneal elevation after ablative procedures. *J Cataract Refract Surg*. Jan 2005;31(1):72-81.
58. Cairns G, Ormonde SE, Gray T, et al. Assessing the accuracy of Orbscan II post-LASIK: apparent keratectasia is paradoxically associated with anterior chamber depth reduction in successful procedures. *Clin Experiment Ophthalmol*. Apr 2005;33(2):147-152.
59. Prisant O, Calderon N, Chastang P, Gatinel D, Hoang-Xuan T. Reliability of pachymetric measurements using orbscan after excimer refractive surgery. *Ophthalmology*. Mar 2003;110(3):511-515.
-

60. Nishimura R, Negishi K, Saiki M, et al. No forward shifting of posterior corneal surface in eyes undergoing LASIK. *Ophthalmology*. Jun 2007;114(6):1104-1110.
61. Hashemi H, Mehravaran S. Corneal changes after laser refractive surgery for myopia: comparison of Orbscan II and Pentacam findings. *J Cataract Refract Surg*. May 2007;33(5):841-847.
62. Miyata K, Tokunaga T, Nakahara M, et al. Residual bed thickness and corneal forward shift after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. May 2004;30(5):1067-1072.
63. Perez-Escudero A, Dorronsoro C, Sawides L, Remon L, Merayo-Llodes J, Marcos S. Minor influence of myopic laser in situ keratomileusis on the posterior corneal surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Sep 2009;50(9):4146-4154.
64. Maruoka S, Nawa Y, Masuda K, Ueda T, Hara Y, Uozato H. Underestimation of corneal thickness by Orbscan after myopic correction. *J Cataract Refract Surg*. Oct 2005;31(10):1854.
65. Nawa Y, Masuda K, Ueda T, Hara Y, Uozato H. Evaluation of apparent ectasia of the posterior surface of the cornea after keratorefractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. Mar 2005;31(3):571-573.
66. Pentacam Instruction Manual. <http://www.iom.es/manual-pentacam.pdf>
67. Smadja D, Santhiago MR, Mello GR, Roberts CJ, Dupps WJ, Jr., Krueger RR. Response of the posterior corneal surface to myopic laser in situ keratomileusis with different ablation depths. *J Cataract Refract Surg*. Jul 2012;38(7):1222-1231.

-
68. Sun HJ, Park JW, Kim SW. Stability of the posterior corneal surface after laser surface ablation for myopia. *Cornea*. Oct 2009;28(9):1019-1022.
69. Ciolino JB, Khachikian SS, Cortese MJ, Belin MW. Long-term stability of the posterior cornea after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. Aug 2007;33(8):1366-1370.
70. Zhang L, Wang Y. The shape of posterior corneal surface in normal, post-LASIK, and post-epi-LASIK eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 2010;51(7):3468-3475.
71. Khairat YM, Mohamed YH, Moftah IA, Fouad NN. Evaluation of corneal changes after myopic LASIK using the Pentacam(R). *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1771-1776.
72. Bottos KM, Leite MT, Aventura-Isidro M, et al. Corneal asphericity and spherical aberration after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. Jun 2011;37(6):1109-1115.
73. Hou J, Wang Y, Li J, Yang XY, Zhang L. [Changes of asphericity of posterior corneal surface after corneal refractive surgery]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. Mar 2011;47(3):223-227.
74. Yan P, Du Z, Wu N, Zhang Y, Xu Y. Minor influence of sub-bowman keratomileusis on the posterior corneal surface at early stage. *Curr Eye Res*. Aug 2013;38(8):871-879.
75. Nishimura R, Negishi K, Dogru M, et al. Effect of age on changes in anterior chamber depth and volume after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. Nov 2009;35(11):1868-1872.
76. Liu L, Yuan J, Li J, Li X, Wang Y. Effect of laser in situ keratomileusis on accommodation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. Oct 2008;28(5):596-598.
-

77. Nawa Y. Corneal magnification. *Ophthalmology*. Mar 2008;115(3):588; author reply 588.
78. Rosales P, Marcos S. Pentacam Scheimpflug quantitative imaging of the crystalline lens and intraocular lens. *J Refract Surg*. May 2009;25(5):421-428.
79. Mountford JDAS, Ruston D, Dave T. *Orthokeratology : principles and practice*. Edinburgh: Butterworth-Heinemann; 2004.
80. Pearson RM. Kalt, keratoconus, and the contact lens. *Optom Vis Sci*. Sep 1989;66(9):643-646.
81. Morrison R. Contact lenses and the progression of myopia. *J Am Optom Assoc*. 1957;28:711-713.
82. Jessen GN. Contact Lenses as a Therapeutic Device. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*. Jul 1964;41:429-435.
83. RH Neilson SG, CH May. Emotropization through contact lenses. *Contacto*. 1964;8(4):20-21.
84. Coon LJ. Orthokeratology. Part II: Evaluating the Tabb method. *J Am Optom Assoc*. Jun 1984;55(6):409-418.
85. Binder PS, May CH, Grant SC. An evaluation of orthokeratology. *Ophthalmology*. Aug 1980;87(8):729-744.
86. Polse KA, Brand RJ, Schwalbe JS, Vastine DW, Keener RJ. The Berkeley Orthokeratology Study, Part II: Efficacy and duration. *Am J Optom Physiol Opt*. Mar 1983;60(3):187-198.

-
87. Fontana A. Orthokeratology using the one piece bifocal. *Contacto*. 1972;16:45-47.
88. RJ Wlodyga CB. Corneal molding: the easy way. *Contact lens Spectrum*. 1989;4:58.
89. Contacto DH. Corneal changes in myopia reduction. 1978;22(5):26-33.
90. Kame R. Flatten the cornea the non surgical way. *Review of Optometry*. 1995.
91. Berntsen DA, Barr JT, Mitchell GL. The effect of overnight contact lens corneal reshaping on higher-order aberrations and best-corrected visual acuity. *Optom Vis Sci*. Jun 2005;82(6):490-497.
92. Caroline PJ. Contemporary orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye*. 2001;24(1):41-46.
93. Gifford P, Au V, Hon B, Siu A, Xu P, Swarbrick HA. Mechanism for corneal reshaping in hyperopic orthokeratology. *Optom Vis Sci*. Apr 2009;86(4):e306-311.
94. Barratt Pa. *Studies in radar meteorology* [Thesis (Ph.D.)], University of Cambridge; 1957.
95. Patterson TC. Orthokeratology: changes to the corneal curvature and the effect on refractive power due to the sagittal length change. *J Am Optom Assoc*. Jul 1975;46(7):719-729.
96. KA Polse RB, RJ Keener, JS Schwalbe DW Vastine. The Berkeley Orthokeratology Study, Part III: safety. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*. 1983;60(4):321-328.
-

- 97.** Coon L. Orthokeratology, Part II: Evaluating the Tabb method. *Journal of the American Optometric Association* 1984;55(6):409-418.
- 98.** Swarbrick HA, Wong G, O'Leary DJ. Corneal response to orthokeratology. *Optom Vis Sci.* Nov 1998;75(11):791-799.
- 99.** Matsubara M, Kamei Y, Takeda S, Mukai K, Ishii Y, Ito S. Histologic and histochemical changes in rabbit cornea produced by an orthokeratology lens. *Eye Contact Lens.* Oct 2004;30(4):198-204; discussion 205-196.
- 100.** JD Choo PC, DD Harlin ,W Meyers. Morphological changes in cat epithelium following overnight lens wear with the Paragon CRT lens for corneal reshaping. *ARVO abstract. Invest Ophthalmol Vis Sci.* E-Abstract 1552 2004;45.
- 101.** Nichols JJ, Marsich MM, Nguyen M, Barr JT, Bullimore MA. Overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci.* May 2000;77(5):252-259.
- 102.** Soni PS, Nguyen TT, Bonanno JA. Overnight orthokeratology: visual and corneal changes. *Eye Contact Lens.* Jul 2003;29(3):137-145.
- 103.** Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness changes after 4 weeks of overnight corneal refractive therapy lens wear, measured with optical coherence tomography. *Eye Contact Lens.* Oct 2004;30(4):189-193; discussion 205-186.
- 104.** Nieto-Bona A, Gonzalez-Mesa A, Nieto-Bona MP, Villa-Collar C, Lorente-Velazquez A. Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal cell morphology and corneal thickness. *Cornea.* Jun 2011;30(6):646-654.

-
- 105.** Holden BA SD, Collin HB. The effects of RGP and silicone elastomer lens binding on corneal structure. *ARVO abstract. Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(suppl):481.
- 106.** Sridharan R, Swarbrick H. Corneal response to short-term orthokeratology lens wear. *Optom Vis Sci.* Mar 2003;80(3):200-206.
- 107.** Choo JD CP, Harlin DD ,Meyers W Morphological changes in cat epithelium following overnight lens wear with the Paragon CRT lens for corneal reshaping. *ARVO abstract. Invest Ophthalmol Vis Sci.* E-Abstract 1552 2004;45.
- 108.** Choo JD CP, Harlin DD, Papas EB, Holden BA. Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: A pilot study. *Cont Lens & anterior Eye.* 2008;31(1):29-37.
- 109.** Nieto-Bona A, Gonzalez-Mesa A, Nieto-Bona MP, Villa-Collar C, Lorente-Velazquez A. Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology. *Curr Eye Res.* Oct 2011;36(10):895-904.
- 110.** Alharbi A, Swarbrick HA. The effects of overnight orthokeratology lens wear on corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Jun 2003;44(6):2518-2523.
- 111.** Choo J CP, Harlin D, Meyers W. Morphologic changes in cat stroma following 14 days continuous wear of Paragon CRT lenses. *Poster presented at the American Academy of Optometry annual meeting.* 2004.
- 112.** Lu F, Simpson T, Sorbara L, Fonn D. Malleability of the ocular surface in response to mechanical stress induced by orthokeratology contact lenses. *Cornea.* Feb 2008;27(2):133-141.
-

- 113.** Perez-Gomez I M-CC, Efron S, Efron N, Morgan P. Confocal microscopic evaluation of corneal changes after orthokeratology. *Poster presented at the American Academy of Optometry meeting*. 2003.
- 114.** AA A. Corneal response to overnight orthokeratology
PhD thesis, University of New South Wales, Sydney, Australia. 2005.
- 115.** Alharbi A, La Hood D, Swarbrick HA. Overnight orthokeratology lens wear can inhibit the central stromal edema response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 2005;46(7):2334-2340.
- 116.** Wang J, Fonn D, Simpson TL, Sorbara L, Kort R, Jones L. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after overnight wear of reverse-geometry rigid contact lenses for myopia reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 2003;44(11):4742-4746.
- 117.** Swarbrick HA Jayakumar J CW, He D, Siu C, Yau B. Overnight corneal edema can modulate the short-term clinical response to orthokeratology lens wear. *ARVO abstract. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: E-abstract 2056.
- 118.** Hiraoka T, Furuya A, Matsumoto Y, Okamoto F, Kakita T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on corneal endothelium. *Cornea*. Nov 2004;23(8 Suppl):S82-86.
- 119.** Guo X, Xie P. [Corneal thickness and endothelial observation for youth myopia patients fitted with ortho-k lens for seven years]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. Jan 2014;50(1):9-13.

-
- 120.** Mountford J. An analysis of the changes in corneal shape and refractive error induced by accelerated orthokeratology. *Int Contact Lens Clin.* 1997;24:128-143.
- 121.** Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* Jan 1988;14(1):46-52.
- 122.** Chan B, Cho P, Mountford J. Relationship between corneal topographical changes and subjective myopic reduction in overnight orthokeratology: a retrospective study. *Clin Exp Optom.* Jul 2010;93(4):237-242.
- 123.** Owens H, Garner LF, Craig JP, Gamble G. Posterior corneal changes with orthokeratology. *Optom Vis Sci.* Jun 2004;81(6):421-426.
- 124.** Joslin CE, Wu SM, McMahon TT, Shahidi M. Is "whole eye" wavefront analysis helpful to corneal refractive therapy? *Eye Contact Lens.* Oct 2004;30(4):186-188; discussion 205-186.
- 125.** Chen D, LAK, Cho P. Posterior corneal curvature change and recovery after 6 months of overnight orthokeratology treatment. *Ophthalmic Physiol Opt.* May 2010;30(3):274-280.
- 126.** Stillitano IG, Chalita MR, Schor P, et al. Corneal changes and wavefront analysis after orthokeratology fitting test. *Am J Ophthalmol.* Sep 2007;144(3):378-386.
- 127.** Cheng AC, Ho T, Lau S, Lam DS. Evaluation of the apparent change in posterior corneal power in eyes with LASIK using Orbscan II with magnification compensation. *J Refract Surg.* Feb 2009;25(2):221-228.

- 128.** Tsukiyama J, Miyamoto Y, Higaki S, Fukuda M, Shimomura Y. Changes in the anterior and posterior radii of the corneal curvature and anterior chamber depth by orthokeratology. *Eye Contact Lens*. Jan 2008;34(1):17-20.
- 129.** Read SA, Collins MJ. Diurnal variation of corneal shape and thickness. *Optom Vis Sci*. Mar 2009;86(3):170-180.
- 130.** Queiros A, Villa-Collar C, Gutierrez AR, et al. Anterior and posterior corneal elevation after orthokeratology and standard and customized LASIK surgery. *Eye Contact Lens*. Nov 2011;37(6):354-358.
- 131.** Yoon JH, Swarbrick HA. Posterior corneal shape changes in myopic overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci*. Mar 2013;90(3):196-204.
- 132.** Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschok O, Georgiadis A. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med*. 1990;10(5):463-468.
- 133.** Queiros A, Gonzalez-Meijome JM, Villa-Collar C, Gutierrez AR, Jorge J. Local steepening in peripheral corneal curvature after corneal refractive therapy and LASIK. *Optom Vis Sci*. Jun 2010;87(6):432-439.
- 134.** Prakash G, Choudhary V, Sharma N, Titiyal JS. Change in the accommodative convergence per unit of accommodation ratio after bilateral laser in situ keratomileusis for myopia in orthotropic patients: prospective evaluation. *J Cataract Refract Surg*. Dec 2007;33(12):2054-2056.
- 135.** Holden BA, Mertz GW, McNally JJ. Corneal swelling response to contact lenses worn under extended wear conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Feb 1983;24(2):218-226.

-
- 136.** Feng Y, Varikooty J, Simpson TL. Diurnal variation of corneal and corneal epithelial thickness measured using optical coherence tomography. *Cornea*. Jul 2001;20(5):480-483.
- 137.** du Toit R, Vega JA, Fonn D, Simpson T. Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea*. Apr 2003;22(3):205-209.
- 138.** www.pentacam.com/sites/calc_corneal_power.php&prev=search.
- 139.** Maldonado MJ, Nieto JC, Diez-Cuenca M, Pinero DP. Repeatability and reproducibility of posterior corneal curvature measurements by combined scanning-slit and placido-disc topography after LASIK. *Ophthalmology*. Nov 2006;113(11):1918-1926.
- 140.** Chen D, Lam AK. Intrasession and intersession repeatability of the Pentacam system on posterior corneal assessment in the normal human eye. *J Cataract Refract Surg*. Mar 2007;33(3):448-454.
- 141.** Chen S, Huang J, Wen D, Chen W, Huang D, Wang Q. Measurement of central corneal thickness by high-resolution Scheimpflug imaging, Fourier-domain optical coherence tomography and ultrasound pachymetry. *Acta Ophthalmol*. Aug 2012;90(5):449-455.
- 142.** McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. A comprehensive evaluation of the precision (repeatability and reproducibility) of the Oculus Pentacam HR. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Sep 2011;52(10):7731-7737.
- 143.** Dinc UA, Gorgun E, Oncel B, Yenerel MN, Alimgil L. Assessment of anterior chamber depth using Visante optical coherence tomography, slitlamp optical coherence

tomography, IOL Master, Pentacam and Orbscan IIz. *Ophthalmologica*. 2010;224(6):341-346.

144. Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, Pesudovs K. Anterior segment biometry with the Pentacam: comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. *J Cataract Refract Surg*. Jan 2008;34(1):103-113.

145. Wang L, Guo HK, Zeng J, Jin HY. Analysis of changes in crystalline lens thickness and its refractive power after laser in situ keratomileusis. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(1):97-101.

146. British Standards Institution. London: HMO; 1994. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results: General principles and definitions. BS ISO 5725 part 1.

147. British Standards Institution. London: HMO; 1994. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results: Basic methods for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method. BS ISO 5725 part 2.

148. Santodomingo-Rubido J. MEA, Gilmartin B., Wolffsohn J. S. A new non-contact optical device for ocular biometry. *Br J Ophthalmol*. Apr 2002;86(4):458-462.

149. Sheng H BC, Bullimore MA. Ocular component measurement using the Zeiss IOLMaster. . *Optom Vis Sci*. 2004;81(1):27-34.

150. Lam A. K. CR, Pang P. C. The repeatability and accuracy of axial length and anterior chamber depth measurements from the IOLMaster. *Ophthalmic Physiol Opt*. Nov 2001;21(6):477-483.

-
- 151.** Walline J. J. MDO, Jones L. A., Rah MJ, Nichols KK, Watson R, Zadnik K. The contact lens and myopia progression (CLAMP) study: design and baseline data. *Optom Vis Sci.* Apr 2001;78(4):223-233.
- 152.** Gwiazda J. M-TWL, Hyman L., Hussein M., Norton T. T. Baseline refractive and ocular component measures of children enrolled in the correction of myopia evaluation trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Feb 2002;43(2):314-321.
- 153.** Chan B. CP, Cheung S. W. Repeatability and agreement of two A-scan ultrasonic biometers and IOLMaster in non-orthokeratology subjects and post-orthokeratology children. *Clin Exp Optom.* May 2006;89(3):160-168.
- 154.** Meinhardt B. SO, Stave J., Beck R., Guthoff R. Evaluation of biometric methods for measuring the anterior chamber depth in the non-contact mode. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* May 2006;244(5):559-564.
- 155.** Swarbrick HA. Orthokeratology review and update. *Clin Exp Optom.* May 2006;89(3):124-143.
- 156.** Ni Y, Liu XL, Wu MX, et al. Objective evaluation of the changes in the crystalline lens during accommodation in young and presbyopic populations using Pentacam HR system. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(6):611-615.
- 157.** Jones CE, Atchison DA, Pope JM. Changes in lens dimensions and refractive index with age and accommodation. *Optom Vis Sci.* Oct 2007;84(10):990-995.
- 158.** Kasthurirangan S, Markwell EL, Atchison DA, Pope JM. MRI study of the changes in crystalline lens shape with accommodation and aging in humans. *J Vis.* 2011;11(3).
-

- 159.** Felipe-Marquez G, Nombela-Palomo M, Cacho I, Nieto-Bona A. Accommodative changes produced in response to overnight orthokeratology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Apr 2015;253(4):619-626.
- 160.** Nawa Y, Yamashita J, Tomita M. Decreased anterior chamber depth after myopic LASIK. *J Cataract Refract Surg.* May 2010;36(5):873-874; author reply 874.
- 161.** Ray S. Applied Photographic Optics: 2nd ed. Oxford. *United Kingdom: Focal Press.* 1994.
- 162.** Lackner B, Schmidinger G, Skorpik C. Validity and repeatability of anterior chamber depth measurements with Pentacam and Orbscan. *Optom Vis Sci.* Sep 2005;82(9):858-861.
- 163.** Le Grand Y. *Optique Physiologique* (3 volúmenes). *Masson.* 1972;Traducción al castellano del tomo I por la Asociación de Amigos de las Escuelas de Óptica, 1991.
- 164.** Owens H, GLF, Craig J. P., Gamble G. Posterior corneal changes with orthokeratology. *Optom Vis Sci.* Jun 2004;81(6):421-426.
- 165.** Ueda T, Nawa Y, Masuda K, Ishibashi H, Hara Y, Uozato H. Posterior corneal surface changes after hyperopic laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* Nov 2005;31(11):2084-2087.
- 166.** 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.* Sep-Oct 2005;21(5):433-445.

-
- 167.** Dawson DG, Kramer TR, Grossniklaus HE, Waring GO, 3rd, Edelhauser HF. Histologic, ultrastructural, and immunofluorescent evaluation of human laser-assisted in situ keratomileusis corneal wounds. *Arch Ophthalmol*. Jun 2005;123(6):741-756.
- 168.** 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*. Jan 2008;24(1):S85-89.
- 169.** Dupps WJ, Jr., Roberts C. Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy. *J Refract Surg*. Nov-Dec 2001;17(6):658-669.
- 170.** Lu F. ST, Sorbara L., Fonn D. Malleability of the ocular surface in response to mechanical stress induced by orthokeratology contact lenses. *Cornea*. Feb 2008;27(2):133-141.
- 171.** Jayasuriya A. C. GS, Scheinbeim J. I., Lubkin V., Bennett G., Kramer P. A study of piezoelectric and mechanical anisotropies of the human cornea. *Biosens Bioelectron*. Apr 2003;18(4):381-387.
- 172.** Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech*. Jul 1996;29(7):931-942.
- 173.** Shin T. J. VRP, Johnson L. W., McCarey B. E. The distribution of strain in the human cornea. *J Biomech*. May 1997;30(5):497-503.
- 174.** Boote C. DS, Huang Y., Quantock A. J., Meek K. M. Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J Struct Biol*. Jan 2005;149(1):1-6.
- 175.** Li L TB. Nonlinear analysis of static axisymmetric deformation of the human cornea. *Computational Materials Science*. 2007;38(4):618-624.
-

- 176.** LECCION 2.-Comportamiento reológico de los polímeros. Viscoelasticidad. www6.uniovi.es/usr/fblanco/Leccion2.Viscoelasticidad.pdf
- 177.** Chan B, Cho P, Cheung SW. Repeatability and agreement of two A-scan ultrasonic biometers and IOLMaster in non-orthokeratology subjects and post-orthokeratology children. *Clin Exp Optom.* May 2006;89(3):160-168.
- 178.** Bennett AG, Rabbetts RB. *Clinical visual optics.* 2nd ed. ed: Butterworths; 1989.
- 179.** Nieto-Bona A L-VA, Villa-Collar C, Gonzalez-Mesa A,. Long-term changes in anterior chamber depth induced by overnight orthokeratology. *AttiFond. Giorg. Ronchi.* 2011;LXVI: 87-100.
- 180.** Hitzenberger CK. Optical measurement of the axial eye length by laser Doppler interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Mar 1991;32(3):616-624.
- 181.** Faria-Ribeiro M, Lopes-Ferreira D, Lopez-Gil N, Jorge J, Gonzalez-Meijome JM. Errors associated with IOLMaster biometry as a function of internal ocular dimensions. *J Optom.* Apr-Jun 2014;7(2):75-78.
- 182.** Atchison DA, Smith G. Possible errors in determining axial length changes during accommodation with the IOLMaster. *Optom Vis Sci.* Apr 2004;81(4):283-286.
- 183.** Rosa N, Capasso L, Lanza M, Romano A. Axial eye length evaluation before and after myopic photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* May-Jun 2005;21(3):281-287.
- 184.** Chalkiadakis SE, Amariotakis GA, Parikakis EA, Peponis VG. Axial eye length measurements pre-and post-laser-assisted in situ keratomileusis using the IOL Master: a pilot study. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:1267-1269.

-
- 185.** Garg A. *Mastering the techniques of IOL power calculations*. 2nd ed. ed. New Delhi: Jaypee Brothers ; New York : McGraw-Hill Medical; 2009.
- 186.** Feiz V, Mannis MJ, Garcia-Ferrer F, et al. Intraocular lens power calculation after laser in situ keratomileusis for myopia and hyperopia: a standardized approach. *Cornea*. Nov 2001;20(8):792-797.
- 187.** Ray SF. *Applied photographic optics : lenses and optical systems for photography, film, video, and electronic imaging*. 2nd ed. Oxford ; Boston: Focal Press; 1994.

ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento informado para estudio 1



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID- PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El objetivo de este estudio es valorar si se producen cambios en la profundidad de la cámara anterior y en la cara posterior de la córnea en la terapia refractiva corneal u ortoqueratología nocturna con lentes CRT. La participación en este estudio es voluntaria, así como la posibilidad de retirarse del mismo en cualquier momento, siendo sus datos utilizados únicamente con fines de investigación.

El paciente deberá acudir a revisión un día después de dormir con las lentes. A los 7 días y a los 15 días, ésta visita será la determinante para continuar con la terapia y la fecha en la que se prescribirá el alta. Además, el paciente deberá revisarse al mes, 3, meses, 6 meses y 1 año desde la entrega de las lentes. Para mantener la salud ocular es importante acudir a las revisiones incluso aunque no se presente ninguna queja visual. Se informa de que las lentes no deberán de usarse más de un año, fecha en la que deberían renovarse las lentes si el paciente quisiera continuar con el tratamiento bajo supervisión de un especialista.

Yo(Nombre y apellidos)

DNI.....

Habiendo recibido suficiente información sobre el estudio, comprendo que mi participación es voluntaria y presto libremente mi conformidad para participar en la investigación y me comprometo a seguir las indicaciones de utilización de las lentes, limpieza y calendario de revisiones durante el periodo de estudio que se establece en un año. Para ello firmo el presente documento.

En Madrid a de de 2010

Firmado

ANEXO 2. Consentimiento informado sobre la OKN

**-HOJA DE CONSENTIMIENTO - INFORMACIÓN SOBRE
TERAPIA REFRACTIVA CORNEAL. CORNEAL REFRACTIVE THERAPY -CRT-**

En cumplimiento de los artículos 8 y siguientes de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica le ofrecemos por escrito y de manera comprensible, la descripción de las características y posibles complicaciones del tratamiento denominado TERAPIA REFRACTIVA CORNEAL, cuyo objetivo principal es la corrección de la miopía.

* Existen otras **alternativas de corrección de la miopía:**

.- unas de tipo óptico (gafas o lentes de contacto)

.- y otras de tipo quirúrgico (*queratotomía radial, extracción del cristalino transparente con implante de lente intraocular, aplicación de láser Excimer - PRK, Lasik, Lasek-, implantación de lentes intraoculares en cámara anterior o cámara posterior, etc.*),

* La técnica de la TERAPIA REFRACTIVA CORNEAL **consiste en**

.- la reducción de miopía de carácter temporal. Para conseguir el efecto esperado se modifica la forma normal de la córnea reduciendo su espesor epitelial en el centro e incrementándose en la medio periferia. Esto se consigue por medio de unas lentes de contacto especiales que se utilizan durante el sueño.

* No obstante, y entre los **riesgos más destacados** que afectan a esta TERAPIA REFRACTIVA CORNEAL, destacan los siguientes:

Que cuando se utilizan lentes de contacto en general y con estas en particular pueden presentarse algunos de los siguientes problemas: escozor, resquemor o picazón del ojo; lagrimeo; secreción inusual; enrojecimiento de ojo o sequedad ocular.

Que existen posibilidades de daños temporales debido a infiltraciones periféricas, úlceras corneales periféricas y erosiones. Puede que haya posibilidades de otras observaciones fisiológicas, como edema local o generalizado, neovascularización, coloración, inyección, anomalías tarsales, iritis o conjuntivitis. Algunas de las cuales son clínicamente aceptables en bajos niveles.

Que la complicación más importante es la queratitis ulcerativa (infección). La incidencia anual de la queratitis ulcerativa en usuarios de lentes de contacto que no duermen con ellas es de 4,1 por cada 10.000 personas y de 20,9 cuando se duerme con ellas. Una vez tratadas, las queratitis ulcerativas pueden originar un deterioro variable en la visión en función de que se dañen más o menos estructuras oculares. Ante un ojo rojo

doloroso con secreciones acuosas, purulentas o muco purulentas debe de retirar las lentes y acudir de forma urgente a consulta.

Que el riesgo de queratitis ulcerativa puede ser reducido siguiendo las instrucciones para el cuidado de las lentes, incluyendo la limpieza del estuche de las mismas. Ser fumador incrementa el riesgo en 3 a 8 veces respecto a no serlo.

Que si una vez dado de alta se experimenta un incremento de la incomodidad, enrojecimiento ocular, cambios en la visión u otra anomalía no detectada durante el tratamiento, deberá de retirarse las lentes y consultar al profesional. Ante la ausencia de signos o síntomas anormales deberá de visitar al profesional de la visión de manera rutinaria tal y como se le indique.

* Los datos técnicos de su TERAPIA REFRACTIVA CORNEAL, podrán ser empleados con fines científicos, para ser presentados en congresos y otros foros apropiados.

Por lo tanto, leído lo anteriormente expuesto y efectuadas las aclaraciones pertinentes ante las dudas suscitadas, **CONSIDERO QUE HE SIDO INFORMADO DE MANERA CLARA COMPRENSIBLE Y PERSONAL DE LA METÓDICA Y DE LOS RIESGOS QUE PUEDAN DERIVARSE DE LA TERAPIA REFRACTIVA CORNEAL, Y MANIFIESTO EXPRESAMENTE QUE HE COMPRENDIDO PERFECTAMENTE ESTA INFORMACIÓN.**

Y en virtud de la información recibida, yo:

Don.....

mayor de edad y con DNI nº libre y voluntariamente, **DECLARO:**

Que he recibido y comprendido, la información sobre la TERAPIA REFRACTIVA CORNEAL que se va a aplicar a

Y en consecuencia con lo anteriormente expuesto, SOLICITO expresamente la aplicación de la TERAPIA REFRACTIVA CORNEAL, asumiendo la totalidad de los riesgos directos o indirectos que pudieran derivarse de su aplicación.

Por tanto, leído y comprendido lo expuesto anteriormente y aclaradas otras posibles dudas AUTORIZO expresamente la aplicación de la TERAPIA REFRACTIVA CORNEAL, y por ello, y en conformidad con todo lo anteriormente expuesto, firmo el presente documento de consentimiento informado, que no exime de una posible responsabilidad civil por mala práctica, sino que confirma que yo he sido informado, he comprendido y acepto el método terapéutico propuesto.

Este consentimiento puede ser revocado en cualquier momento interrumpiéndose el tratamiento cuando el paciente lo desee, siempre ateniéndome a las consecuencias que ello implique en cada momento que serán expuestas con claridad en caso de necesitarlo.

En.....a.....de.....de.....

Firmado:

Paciente

ANEXO 3. Método utilizado para corregir las imágenes encontradas por refracción a través de las diferentes superficies oculares en sistemas con medida Scheimpflug.

Los sistemas como el Pentacam que miden mediante imágenes de Scheimpflug diferentes parámetros en el ojo, necesitan ser tratados con extremo cuidado debido a los errores que se pueden introducir por la distorsión geométrica (causada por un mal alineamiento entre el plano objeto con respecto al eje óptico del instrumento) y la distorsión óptica (causada por la refracción a través de las diferentes superficies oculares)¹⁸⁷.

Según la información suministrada por el proveedor, las medidas dadas de radio anterior y posterior de la córnea han sido corregidas correctamente y por consiguiente, el uso del Pentacam como topógrafo y paquímetro corneal es totalmente fiable. Sin embargo, la casa comercial no facilita ninguna información con respecto a que ocurre con las medidas de localización del cristalino, así como de las medidas de radio anterior y posterior del mismo. En nuestro estudio, resulta especialmente relevante encontrar la medida exacta de la longitud de la cámara anterior. Si bien son varios los métodos descritos en la literatura para encontrar los valores corregidos⁷⁸, nos vamos a centrar en tratar de corregir el error introducido por la refracción a través de cada una de las superficies oculares. Para ello, vamos a utilizar un modelo de ojo teórico de cuatro superficies, dos superficies para la córnea y dos superficies para el cristalino (ver figura 26). Los índices de refracción de los medios (córnea y humor acuoso) que se van a tomar son los utilizados por el topógrafo Pentacam y que se corresponden con los descritos en el ojo teórico de Le Grand¹⁶³.

Como se ha indicado anteriormente, el Pentacam no corrige el error introducido por la refracción a través de las diferentes superficies cuando se está midiendo más allá de la

cara posterior de la córnea. Esto es, debido al proceso de la refracción de la luz, la medida que dará el Pentacam para la localización de la cara posterior del cristalino no es la real pues mide sobre la imagen refractada a través de la cara posterior y la cara anterior de la córnea.

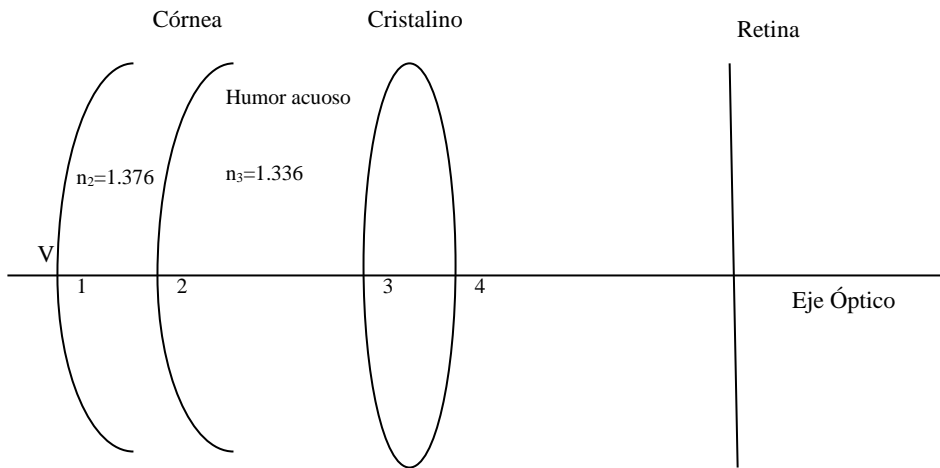


Figura 26. Modelo de Ojo teórico completo de cuatro superficies

Así pues, nuestro objetivo es conocer la medida exacta de la profundidad de la cámara anterior (distancia 2-3 en la figura 26). Vamos pues a ver cómo proceder para calcular dicho valor:

Trabajando en óptica paraxial y considerando al ojo como un sistema formado por dioptros esféricos, el proceso de refracción queda perfectamente cuantificado por el *invariante de Abbe*,

$$\frac{n'}{s'} - \frac{n}{s} = \frac{(n' - n)}{R}$$

(ec. 1)

donde n' y n son los índices de refracción a la derecha y a la izquierda de la superficie, s' y s son las distancias imagen y objeto medidos desde los planos principales de la superficie y R es el radio de curvatura de la superficie. En términos de vergencias, la expresión anterior puede reescribirse como sigue:

$$n'S' - nS = P$$

(ec. 2)

donde S y S' son las vergencias del frente de ondas incidente y refractado respectivamente y P es el poder refractor del dioptrio considerado.

Utilizaremos el convenio habitual en Óptica Geométrica: propagamos la luz de izquierda a derecha, a lo largo del eje Z , y la dirección positiva de dicho eje es el de propagación de la luz.

Vamos a resolver el problema, en primer lugar, acoplando las dos superficies para la córnea de modo que encontremos cual es la potencia total para la córnea así como la localización de sus planos principales y su posición con respecto del vértice corneal. Una vez caracterizado el sistema óptico de la córnea con la que trabajamos, buscaremos cual es la longitud real de la cámara anterior aplicando el invariante de Abbe (ec.2) a la córnea.

1. Acoplamiento de la cara anterior y posterior de la córnea:

La figura 27 muestra un esquema de la córnea como un sistema de dos superficies (dos dióptrios esféricos). Conocidos los radios R_1 y R_2 de las superficies de la córnea (radios de la cara anterior y posterior respectivamente), el espesor de la córnea (e_c), los índices del espacio objeto (n_1 =aire y $n_3=n_{ha}$) y el índice del medio en el que ambas superficies se acoplan ($n_2=n_c$), el poder refractor de la córnea, P_c , viene dado por la siguiente ecuación:

$$P_c = P_1 + P_2 - \frac{e_c}{n_2} P_1 P_2$$

(ec.3)

Siendo P_1 y P_2 los poderes refractores de la cara anterior y posterior de la córnea y cuyo cálculo resulta muy sencillo al haber considerado ambas superficies como dioptrios esféricos (ver ec.4)

$$P_1 = \frac{n_2 - n_1}{R_1} \text{ y}$$

$$P_2 = \frac{n_3 - n_2}{R_2}$$

(ec.4)

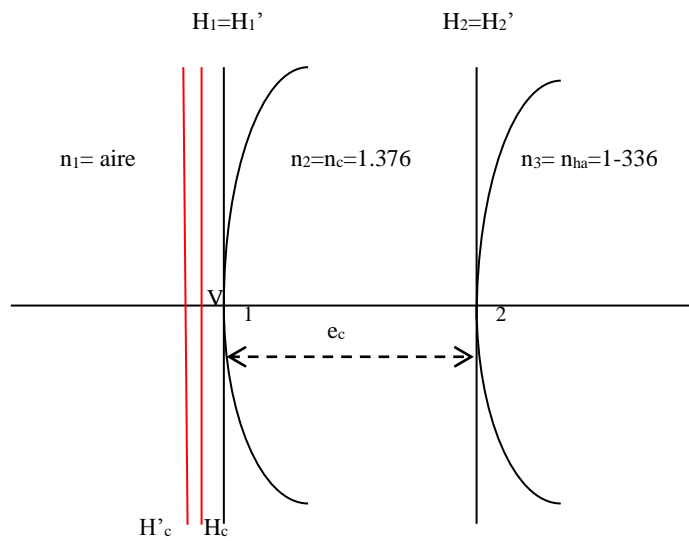


Figura 27. Esquema de la córnea para un modelo de ojo teórico que considera dos superficies para la misma.

En el esquema ya se han representado los planos principales de la córnea una vez calculada la potencia total (poder refractor) de la misma. Llamamos V al vértice corneal.

Una vez conocido el poder refractor de la córnea es necesario conocer la localización de sus planos principales (H_c y H'_c):

Plano principal objeto de la córnea:

$$H_1 H_c = \frac{e_c}{n_c} \cdot \frac{P_2}{P_c}$$

(ec.6)

Plano principal imagen de la córnea:

$$H'_2 H'_c = -n_{na} \frac{e_c}{n_c} \cdot \frac{P_1}{P_c}$$

(ec. 7)

Si referimos la localización de H_c y H'_c con respecto del vértice corneal, de la figura 26 resulta sencillo encontrar que:

$$VH_c = H_1H_c$$

$$VH'_c = VH'_2 + H'_2H'_c$$

(ec.8)

De ambas ecuaciones, encontraríamos que los planos principales objeto e imagen de la córnea se localizan a la izquierda del vértice corneal del ojo, es decir, fuera del ojo (en el modelo de ojo teórico de Le Grand quedan a una distancia de -0.05mm y -0.051mm respectivamente).

Llegado este punto, ya tenemos caracterizada la córnea mediante su poder refractor y la localización de sus planos principales.

2. Cálculo de la longitud de la cámara anterior real (distancia 2-3 en la figura 26)

Para el cálculo, bastará con aplicar el invariante de Abbe a la córnea:

$$n'S' - nS = P_c$$

(ec. 9)

Donde S es la inversa de la distancia medida desde el plano principal objeto de la córnea a la cara anterior del cristalino (punto 3 en figura 26), S' la inversa de la distancia imagen medida desde el plano imagen de la córnea a la imagen dada por la córnea (ver figura 28) y n y n' son los índices del humor acuoso y aire respectivamente.

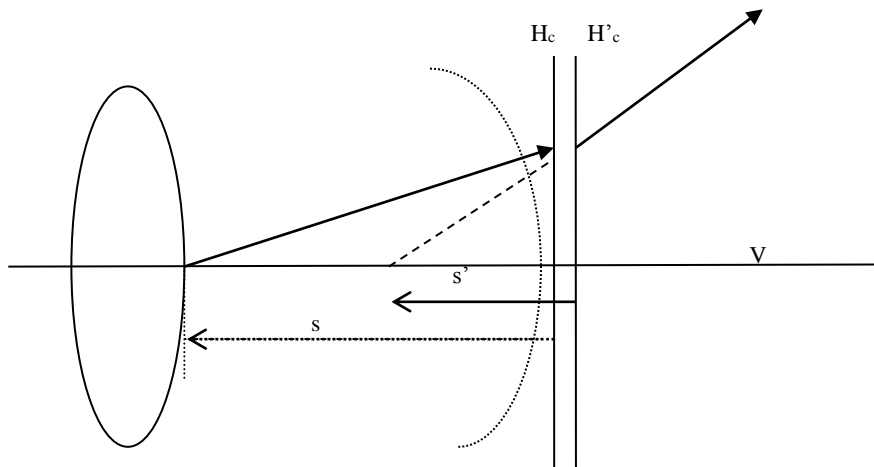


Figura 28. Esquema de formación de imagen para la longitud de la cámara anterior

Vamos a llamar e_{cap} a la medida que da el pentacam de la profundidad de la cámara anterior, la distancia s' será conocida y valdrá (ver figura 29):

$$s' = H'_c V + V H'_2 + e_{cap}$$

(ec.10)

De este modo, se podrá calcular s , sin más que despejar de la ecuación 9:

$$n_{ha} S = S' - P_c$$

(ec.11)

De donde,

$$s = \frac{1}{S}$$

Conocido el valor de s , la longitud de la cámara anterior real, e_{car} , se calcula como se

indica a continuación (ver figura 29):

$$e_{car} = s + e_c + VH_c$$

(ec.12)

Con esta ecuación se podrá calcular el valor real de la cámara anterior a partir de los datos dados por el Pentacam.

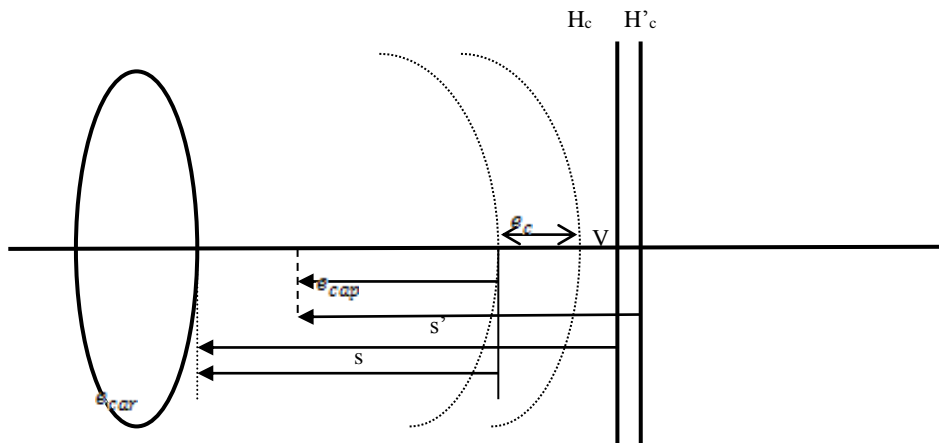


Figura 29. Esquema para el cálculo de la profundidad de la cámara anterior.

En negrita se indican la localización de la cara anterior del cristalino y la localización de los planos principales. En línea discontinua la localización de la cara anterior y posterior de la córnea.

Con el valor real de la cámara anterior y con los datos queratométricos y paquimétricos post-tratamiento aportados por el Pentacam se puede calcular teóricamente el valor de la PCA que nos tendría que dar el Pentacam si no corrigiese el erro óptico. Para calcularlo basta con introducir los datos anteriormente mencionados en las ecuaciones descritas siguiendo el orden inverso de las ecuaciones expuestas en este anexo.

ANEXO 4. Consentimiento informado para estudio 3



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID- PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El objetivo de este estudio es valorar la existencia de un artefacto óptico en la medida de la profundidad de la cámara anterior realizada por el Pentacam, cuando es evaluada en sujetos donde se modifica la queratometría de la primera superficie corneal para corregir la miopía, mediante la terapia refractiva corneal CRT, cirugía refractiva LASIK o cirugía refractiva PRK. La participación en este estudio es voluntaria, siendo sus datos utilizados únicamente con fines de investigación.

Yo(Nombre y apellidos)

DNI.....

Habiendo recibido suficiente información sobre el estudio, comprendo que mi participación es voluntaria y presto libremente mi conformidad para utilicen mis datos refractivos y biométricos. Para ello firmo el presente documento.

En Madrid a de de 2010

Firmado

