

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



TESIS DOCTORAL

Medida de la presión intraocular durante la creación de un flap corneal en el lasik mediante cuatro plataformas de láser de femtosegundo diferentes y sus posibles efectos en la capa de fibras nerviosas de la retina y en las células ganglionares de la retina

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gorka Laucirica Saez

Directores

José Luis Hernández Verdejo
Montserrat García González

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



TESIS DOCTORAL

MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN *FLAP* CORNEAL EN EL LASIK MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES Y SUS POSIBLES EFECTOS EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EN LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA

Memoria para optar al grado de doctor y presentado por:

Gorka Laucirica Saez

Bajo la dirección de los doctores:

José Luis Hernández Verdejo y Montserrat García González

Madrid, 2022.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN ÓPTICA, OPTOMETRÍA Y VISIÓN



TESIS DOCTORAL

MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN *FLAP* CORNEAL EN EL LASIK MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES Y SUS POSIBLES EFECTOS EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EN LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA

Memoria para optar al grado de doctor y presentado por:

Gorka Laucirica Saez

Bajo la dirección de los doctores:

José Luis Hernández Verdejo y Montserrat García González

Madrid, 2022.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN ÓPTICA, OPTOMETRÍA Y VISIÓN



TESIS DOCTORAL

MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN *FLAP* CORNEAL EN EL LASIK MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES Y SUS POSIBLES EFECTOS EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EN LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA.

GORKA LAUCIRICA SAEZ

Madrid, 2022.

*Bizkaia maite
atzo goizean ikusi zindudan
soineko xuriz jantzia
buruan orlegi, bihotzean sua*

...

Benito Lertxundi

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi gratitud en estas líneas venideras, a todas aquellas personas que han hecho posible este proyecto, durante todos estos largos años. Comenzando por los directores de la presente tesis, al Dr. José Luis Hernández Verdejo y a la Dra. Montserrat García González. A ti, José Luis, gracias por llevarme de la mano al universo de la investigación y por mostrarme la magia que hay en ella, como cuando un padre enseña a su hijo las constelaciones del más allá. Y a ti Montse, por guiarme en cada paso de esta tesis y tener siempre un ratito para mí.

Al Profesor Miguel A. Teus, por dejarme formar parte de su grupo de investigación, de la cual nace esta tesis, y también como no, a todos los compañeros que formamos el grupo de investigación: Esther Arranz, Juan Gros, Gema Bolívar, Alberto Parafita, Pilar Drake, Pilar Cañadas, Isabel Rodríguez Pérez y César Villa.

A todos los compañeros de la clínica Novovisión y del Hospital Universitario Rey Juan Carlos por hacer el día a día más llevadero. También a Laureano Álvarez-Rementería Capelo por abrirnos las puertas de Clínica Rementería y dejarnos utilizar su tecnología vanguardista.

A mi primo Aitor y mis tíos *Ami* y Jose, por vuestro soplo de aire fresco cada vez que nos vemos, por ese punto de desconexión que me dais siempre y que me han renovado las fuerzas para seguir adelante.

Especialmente a mis *aitas*, Olga e Iñaki, por confiar siempre en mí, por hacerme ver siempre el lado bueno de las cosas y por apoyarme en todas las etapas de mi vida. Sin vosotros esto no sería posible.

Y por último y no menos importante, a ti, Raquel. Por tener esa paciencia infinita, por creer en mí y por estar junto a mí en esta larga travesía por el desierto.

Eskerrik asko guztioi // Muchas gracias a todos

ÍNDICE GENERAL

0. RESUMEN / SUMMARY	- 1 -
1. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	- 11 -
1.1 HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LA CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL	- 13 -
1.1.1 Cirugía incisional	- 13 -
1.1.2 Queratomileusis	- 16 -
1.1.3 Epiqueratofaquia	- 18 -
1.1.4 Queratectomía lamelar automatizada (ALK)	- 19 -
1.1.5 Implantes intraestromales	- 20 -
1.2 ACTUALIDAD EN CIRUGÍA REFRACTIVA LÁSER CORNEAL	- 22 -
1.2.1 Láser excimer: características y cirugías	- 22 -
1.2.1.1 Queratectomía fotorrefractiva (PRK)	- 30 -
1.2.1.2 Queratomileusis subepitelial asistida por láser (LASEK)	- 35 -
1.2.1.3 Epipolis-LASIK (Epi-LASIK)	- 37 -
1.2.1.4 Queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK)	- 38 -
1.2.2 Láser de femtosegundo: características y cirugías	- 43 -
1.2.2.1 LASIK asistido por láser de femtosegundo (Femto-LASIK)	- 49 -
1.3 PRESIÓN INTRAOCULAR EN CIRUGÍA OFTALMOLÓGICA	- 54 -
1.3.1 Presión intraocular en cirugía refractiva corneal	- 54 -
1.3.1.1 LASIK mecánico	- 54 -
1.3.1.2 Femto-LASIK	- 56 -
1.3.1.3 ReLEx / Flex / SMILE	- 59 -
1.3.2 Influencia de la PIO en la morfología del <i>flap</i>	- 61 -

1.4 IMPACTO DE LA CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL EN LA RETINA	- 64 -
1.4.1 Espesor de la CFNR tras la cirugía Femto-LASIK _____	- 65 -
1.4.2 Células ganglionares de la retina y cirugía Femto-LASIK _____	- 67 -
2. JUSTIFICACIÓN _____	- 73 -
3. HIPÓTESIS _____	- 77 -
4. OBJETIVOS _____	- 81 -
5. MATERIAL Y MÉTODOS _____	- 85 -
5.1 ESTUDIO EXPERIMENTAL 1: MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN <i>FLAP</i> CORNEAL MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES _____	- 87 -
5.1.1 Diseño del estudio _____	- 87 -
5.1.2 Preparación de las muestras _____	- 88 -
5.1.3 Técnica de medida de la PIO _____	- 89 -
5.1.4 Datos técnicos de los cuatro LFS empleados: _____	- 91 -
5.1.4.1 iFS® 150 KHz (Abbott Medical Optics, Inc. Santa Ana, CA, EE.UU.) _	- 91 -
5.1.4.2 WaveLight FS200® (Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, Tx, EE.UU.)	- 92 -
5.1.4.3 Victus® (Bausch&Lomb, Inc. Rochester, EE.UU.) _____	- 94 -
5.1.4.4 LenSx® (Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, Tx, EE.UU.) _____	- 95 -
5.1.5 Análisis estadístico _____	- 96 -
5.2 ESTUDIO EXPERIMENTAL 2: ANÁLISIS DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA MEDIANTE SD-OCT TRAS CIRUGÍA LASIK ASISTIDA POR LÁSER DE FEMTOSEGUNDO _____	- 97 -
5.2.1 Diseño del estudio _____	- 97 -

5.2.2 Examen preoperatorio _____	- 97 -
5.2.3 Criterios de inclusión y exclusión _____	- 98 -
5.2.4 Técnica quirúrgica: _____	- 99 -
5.2.4.1 Femto-LASIK _____	- 99 -
5.2.4.2 LASEK _____	- 100 -
5.2.5 Seguimiento de los pacientes _____	- 101 -
5.2.6 Características técnicas del SD-OCT _____	- 101 -
5.2.7 Variables estudiadas _____	- 103 -
5.2.8 Análisis estadístico _____	- 103 -
5.3 ESTUDIO EXPERIMENTAL 3: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ELÉCTRICA DE LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA TRAS CIRUGÍA FEMTO-LASIK _____	- 105 -
5.3.1 Diseño del estudio _____	- 105 -
5.3.2 Criterios de inclusión y exclusión _____	- 105 -
5.3.3 Dispositivo de medida pERG _____	- 106 -
5.3.4 Variables estudiadas _____	- 108 -
5.3.5 Análisis estadístico _____	- 110 -
6. RESULTADOS _____	- 113 -
6.1 RESULTADOS ESTUDIO EXPERIMENTAL 1: MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN <i>FLAP</i> CORNEAL MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES _____	- 115 -

6.2 RESULTADOS ESTUDIO EXPERIMENTAL 2: ANÁLISIS DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA MEDIANTE SD-OCT TRAS CIRUGÍA LASIK ASISTIDA POR LÁSER DE FEMTOSEGUNDO _____	- 119 -
6.3 RESULTADOS ESTUDIO EXPERIMENTAL 3: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ELÉCTRICA DE LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA TRAS CIRUGÍA FEMTO-LASIK _____	- 122 -
7. DISCUSIÓN _____	- 125 -
7.1 DISCUSIÓN ESTUDIO EXPERIMENTAL 1: MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN <i>FLAP</i> CORNEAL MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES _____	- 127 -
7.2 DISCUSIÓN ESTUDIO EXPERIMENTAL 2: ANÁLISIS DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA MEDIANTE SD-OCT TRAS CIRUGÍA LASIK ASISTIDA POR LÁSER DE FEMTOSEGUNDO _____	- 138 -
7.3 DISCUSIÓN ESTUDIO EXPERIMENTAL 3: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ELÉCTRICA DE LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA TRAS CIRUGÍA FEMTO-LASIK _____	- 144 -
8. CONCLUSIONES _____	- 149 -
9. BIBLIOGRAFÍA _____	- 153 -
10. ANEXOS _____	- 177 -
ANEXO I. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO SOBRE EL ESTUDIO EXPERIMENTAL 3 _____	- 178 -

ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE SOBRE EL ESTUDIO EXPERIMENTAL 3 _____	- 180 -
ANEXO III. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE LA PRESENTE TESIS _____	- 182 -
ANEXO IV. COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES DERIVADAS DE LA PRESENTE TESIS _____	- 186 -
ANEXO V. CAPÍTULOS DE LIBROS DERIVADOS DE LA PRESENTE TESIS _____	- 193 -

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Queratotomía radial de 4 incisiones. _____ - 14 -
- Figura 2.** Ilustración de la epiqueratofaquia miópica con extracción del lentículo. - 18 -
- Figura 3.** Ilustración de una ALK hipermetrópica. _____ - 20 -
- Figura 4.** Ecuación de Planck, donde: E = energía; h = constante de Planck ($6,6 \times 10^{-34}$ Js); v = frecuencia; c = velocidad de la luz (3×10^8 m/s); λ = longitud de onda. ____ - 22 -
- Figura 5.** Micrografías de luz de córneas de conejo ⁸⁰: A) Incisión de un láser excimer de fluoruro de argón (ArF) de 193 nm; B) Incisión de un láser excimer de KrF de 248 nm; C) Incisión con un cuchillo de diamante Micra; D) Incisión de una cuchilla de acero Sharpoint. Los marcadores de barra son de 100 μ m. _____ - 25 -
- Figura 6.** Proceso de fotoablación: A) Energía del enlace y del fotón, esta última al ser mayor es capaz de romper el enlace; B) Radiación del láser excimer sobre la córnea; C) Representación de la fotoablación por un fotón y la tasa de ablación que genera ⁸³. - 27 -
- Figura 7.** Esquema simplificado de un láser excimer: A) 1, Haz rayo colimado de 193 nm de ArF; 2 y 3, espejos móviles donde el haz se refleja y se distribuye por la córnea. B) Separación de los spots o de los fotones para realizar una ablación regular ⁸³. _ - 29 -
- Figura 8.** Fórmula de Munnerlyn. La profundidad de la ablación viene dada en μ m; y donde “OZ” es el diámetro en milímetros de la zona óptica y “D” es la potencia en dioptrías del equivalente esférico (EE). _____ - 32 -
- Figura 9.** A la izquierda, imagen en lámpara de hendidura de un haze corneal de grado 2; a la derecha, imagen de microscopía confocal de un haze ¹³⁷. _____ - 33 -

Figura 10. Técnica LASEK de Camellin ⁸³: A) Colocación de un trépano semiafilado centrado en pupila. B) Se instila dentro de él una solución de alcohol etílico al 18-20% diluido con solución salina balanceada (BSS). Tras 30 segundos de contacto, la superficie corneal se lava profusamente con BSS. C y D) Se despega el epitelio con ayuda de una espátula o una hemosteta, dejándolo plegado en la periferia superior corneal. E) Se aplica el láser excimer sobre la capa de Bowman y el estroma corneal, protegiendo el epitelio con una hemosteta. F) Tras la aplicación de la MMC al 0.02% sobre el lecho estromal ablacionado, se irriga nuevamente la córnea con BSS. G) Se recoloca el flap epitelial sobre el lecho estromal con ayuda de una cánula y H) Se coloca una lente de contacto terapéutica. _____ - 36 -

Figura 11. Representación del plano de separación en el Epi-LASIK ¹⁷⁰. _____ - 37 -

Figura 12. Fórmula de cálculo de PTA ¹⁹⁹. _____ - 42 -

Figura 13. Proceso de cavitación. _____ - 44 -

Figura 14. Imagen de la maniobra de acoplamiento entre el cono de aplanación y el anillo de succión ²²⁰. _____ - 46 -

Figura 15. Anillos de succión y conos de aplanación de cada una de las plataformas de láser de femtosegundo disponibles actualmente en el mercado: A) IntraLase iFS[®] 150 KHz; B) WaveLight FS200[®]; C) VisuMax[®]; D) Femto LDV[®] Z8; E) LenSx[®]; F) Victus[®] y G) Catalys[®]. _____ - 47 -

Figura 16 ²²¹. Imagen transversal de la forma de los dos conos de aplanación existentes: A) Diseño del cono de aplanación plano. B) Diseño del cono de aplanación curvo. - 48 -

Figura 17 ³⁷². Resultado normal de un clásico pERG. Consiste en un pequeño pico negativo inicial a 35 milisegundos, (N35), al que sigue a 45-60 ms un pico positivo mucho

más grande (P50). Este pico positivo es seguido por un pico negativo más grande a 90–100 milisegundos (N95). La amplitud normal de la P50 está entre 2-4 μ V. _____ - 68 -

Figura 18. Presurización del ojo con una solución glucosada al 0.5% inyectada a través del nervio óptico. _____ - 88 -

Figura 19. Imagen de la cánula en cámara anterior. _____ - 89 -

Figura 20. Representación del sistema de medida con el transductor, el amplificador, la columna de agua y el soporte de colocación del ojo (cara humana). _____ - 90 -

Figura 21. LFS iFS[®] 150 KHz (derecha); cono de aplanación plano y anillo de succión acoplado a una jeringa (arriba y a la izquierda); acoplamiento del cono en el interior del anillo de succión (abajo y a la izquierda). Cortesía del Dr. A. Parafita Fernández. _ - 92 -

Figura 22. LFS FS200[®] (a la derecha); cono de aplanación y anillo de succión con su tubo de conexión al láser (arriba a la izquierda); acoplamiento del cono en el interior del anillo de succión (abajo a la izquierda). Cortesía del Dr. A. Parafita Fernández y de Clínica Rementería. _____ - 93 -

Figura 23. LFS Victus[®] (a la derecha); cono de aplanación curvo (arriba a la izquierda); anillo de succión con su tubo de conexión al láser (abajo a la izquierda). _____ - 94 -

Figura 24. LFS LenSx[®] (a la derecha); cono curvo y sistema de succión acoplado al láser (arriba a la izquierda); lente de contacto específica del LenSx, denominada SoftFit[®] (abajo a la izquierda). Cortesía del Dr. A. Parafita Fernández y de Clínica Rementería.

_____ - 96 -

Figura 25. SD-OCT Spectralis[®] Heidelberg Engineering. Cortesía de la clínica Novovisión. _____ - 102 -

Figura 26. Hoja de resultados del análisis de la CFNR de ambos ojos (ojo derecho -OD- y ojo izquierdo -OS-). De arriba a abajo encontramos: los datos del paciente; la imagen en infrarrojo (IR) del nervio óptico con los valores de asimetría papilar entre ambos ojos en el centro; imagen de OCT del propio nervio óptico en longitudinal y la delimitación de la membrana limitante interna en rojo y la CFNR en verde; gráfica con los valores de espesores en longitudinal y finalmente los datos de espesores por cuadrantes según la base de datos normalizada (verde normal, amarillo sospechoso, rojo anormal). ___ - 104 -

Figura 27. A la izquierda el dispositivo Diopsys® NOVA; arriba a la derecha, estímulo visual del paciente; abajo a la derecha, representación de colocación del electrodo. ____

_____ - 107 -

Figura 28. Hoja de resultados pERG de uno de los pacientes evaluados con el dispositivo Diopsys® NOVA. La parte superior muestra los detalles del paciente (nombre, edad, fecha de nacimiento, sexo, fecha de examen, refracción y MAVC), seguido de la calidad de la señal (codificada por colores) y 4 ondas correspondientes al ojo derecho (RE) y ojo izquierdo (LE) tras estimulación con alto contraste (Hc) en la parte superior y bajo contraste (Lc) en la parte inferior. Debajo de cada onda, hay dos gráficos que permiten la detección de artefactos, ya que muestran variaciones de señal y frecuencia durante la grabación. Finalmente, debajo se muestra una tabla con los valores para cada ojo de cada uno de los principales parámetros medidos en condiciones de Hc y Lc: Magnitud, Magnitud D, MagD / Mag Ratio, relación señal / ruido (SNR) en dB y el número de artefactos. Los valores de alto contraste se muestran codificados por colores después de la comparación con los valores normales: verde ("normal"), amarillo ("límite") y rojo ("fuera de lo normal"). _____ - 111 -

Figura 29. Incremento de PIO en la fase de succión y en la fase de corte en cada ojo con el LFS iFS®150 KHz. _____ - 117 -

Figura 30. Incremento de PIO en la fase de succión y en la fase de corte en cada ojo con el LFS FS200®. _____ - 117 -

Figura 31. Incremento de PIO en la fase de succión y en la fase de corte en cada ojo con el LFS Victus®. _____ - 118 -

Figura 32. Incremento de PIO en la fase de succión y en la fase de corte en cada ojo con el LFS LenSx®. _____ - 118 -

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Longitudes de onda en nanómetros (nm) obtenidas a partir de mezclar gases comunes. _____ - 24 -
- Tabla 2.** Principales características de las plataformas de láser de femtosegundo disponibles actualmente en el mercado. _____ - 48 -
- Tabla 3.** Rango de valores normalizados en alto contraste. _____ - 110 -
- Tabla 4.** Valores de incremento de PIO sobre la PIO basal alcanzados en cada fase con cada plataforma LFS. * $p < 0.05$ estadísticamente significativo. _____ - 116 -
- Tabla 5.** Características demográficas preoperatorias de los pacientes expresados en media \pm desviación estándar; GCC, grosor corneal central medido en μm ; EE, equivalente esférico medido en dioptrías; EA, equivalente astigmático medido en dioptrías. Valores p comparando ambos grupos ($p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo). _____
_____ - 119 -
- Tabla 6.** Valores de espesor de CFNR expresado en μm (media \pm desviación estándar) en el grupo Femto-LASIK: promedio; T-I, sector temporal-inferior; T, sector temporal; T-S, sector temporal-superior. Valores p comparando ambos grupos ($p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo). _____ - 120 -
- Tabla 7.** Valores de espesor de CFNR expresado en μm (media \pm desviación estándar) en el grupo LASEK: promedio; T-I, sector temporal-inferior; T, sector temporal; T-S, sector temporal-superior. Valores p comparando ambos grupos ($p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo). _____ - 121 -

Tabla 8. Valores medios de pERG de alto contraste (Hc) a las 16 h y 1 mes después de la cirugía. Señal ruido (SNR) dado en decibelios (dB). Valores p comparando ambos momentos ($p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo)._____ - **122** -

Tabla 9. Valores medios de pERG de bajo contraste (Lc) a las 16 h y 1 mes después de la cirugía. Señal ruido (SNR) dado en decibelios (dB). Valores p comparando ambos momentos ($p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo)._____ - **123** -

Tabla 10. Resumen de publicaciones. Microqueratomo (MKT); desviación estándar (DE); cámara anterior (CA); vítreo (V); microqueratectomía lamelar (LMK). ____ - **136** -

Tabla 10.1. Tabla continuación de resúmenes de publicaciones. Desviación estándar (DE); cámara anterior (CA); vítreo (V)._____ - **137** -

ABREVIATURAS

ALK	Queratectomía lamelar automatizada (<i>Automated Lamellar Keratectomy</i>)
AV	Agudeza visual
AVSC	Agudeza visual sin compensación
AVCC	Agudeza visual con compensación
BSS	Solución salina balanceada (<i>Balanced Saline Solution</i>)
GCC	Grosor corneal central
CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina
CGR	Células ganglionares de la retina
EM	Electromagnética
Epi-LASIK	Epipolis-LASIK
ERG	Electrorretinografía
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Femto-LASIK	LASIK asistido por láser de femtosegundo
Hz	<i>Hertz</i> o Hercio
LASIK	Queratomileusis in situ asistida con láser excimer (<i>Laser-Assisted in situ Keratomileusis</i>)
LC	Lente de contacto
LFS	Láser de femtosegundo
ICRS	Segmentos intracorneales (<i>Intra Corneal Ring Segments</i>)
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
MKT	Microqueratomo (<i>Microkeratome</i>)
MMC	Mitomicina C
mmHg	Milímetros de mercurio
OCT	Tomografía de coherencia óptica
pERG	Electrorretinografía en patrón
PERGLA	Electrorretinografía en patrón optimizado para glaucoma
PMMA	Polimetilmetacrilato
PTA	Porcentaje de tejido alterado
PRK	Queratectomía fotorrefractiva (<i>Photorefractive Keratectomy</i>)
PTK	Queratectomía fototerapéutica (<i>Phototherapeutic Keratectomy</i>)

SMILE	Extracción del lentículo por incisión pequeña (<i>Small Incision Lenticule Extraction</i>)
SD-OCT	Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (<i>Spectral-Domain-Optical Coherence Tomography</i>)
SS-OCT	Tomografía de coherencia óptica <i>Swept-Source</i> (<i>Swept-Source-Optical Coherence Tomography</i>)
TD-OCT	Tomografía de coherencia óptica de dominio de tiempo (<i>Time-Domain-Optical Coherence Tomography</i>)
QA	Queratotomía astigmática
QR	Queratotomía radial
QC	Queratocono
QH	Queratotomía hexagonal

0. RESUMEN / SUMMARY

MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN *FLAP* CORNEAL EN EL LASIK MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES Y SUS POSIBLES EFECTOS EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EN LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA

Introducción: La creación de un colgajo corneal o *flap* en el LASIK se puede realizar mediante un microqueratomo mecánico o un láser de femtosegundo (Femto-LASIK). En el mercado existen varias plataformas láser de femtosegundo que emplean diferentes diseños de cono de aplanación (plano vs. curvo). Teóricamente, el láser de femtosegundo asociado a un cono plano induce un mayor incremento de la presión intraocular (PIO) durante la creación del *flap* que el láser de femtosegundo que emplea un cono curvo. El primer estudio tiene como objetivo medir en ojos porcinos los incrementos de PIO durante la creación de un *flap* corneal empleando cuatro plataformas láser de femtosegundo con diseños diferentes. Basándonos en la suposición de que los láseres de femtosegundo incrementan la PIO de manera brusca y elevada, este hecho podría impactar negativamente sobre las estructuras oculares. Por ello, el objetivo del segundo y tercer estudio se centra en evaluar los posibles cambios en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y en medir la respuesta eléctrica de las células ganglionares de la retina mediante electroretinografía en patrón (pERG) en pacientes sometidos a cirugía refractiva Femto-LASIK

Material y método: El primer estudio fue experimental y prospectivo, donde empleamos ojos porcinos recién enucleados. Para la realización del *flap* corneal se utilizaron cuatro dispositivos de láser femtosegundo: el iFS[®] 150 kHz que emplea un cono plano; el

FS200[®] que emplea un cono plano; el láser de femtosegundo dual Victus[®] de cono curvo y el láser de femtosegundo dual LenSx[®] que emplea un cono curvo. La PIO se registró utilizando una técnica invasiva de manometría por canulación directa a la cámara anterior y en tres fases de la cirugía Femto-LASIK bien diferenciadas: estado basal previo a la cirugía; durante la fase de succión y durante la fase de aplanación-corte.

El segundo estudio fue un estudio prospectivo y observacional. Se incluyeron pacientes jóvenes y sanos que fueron sometidos a Femto-LASIK o a queratomileusis subepitelial asistida por láser (LASEK). El espesor de la CFNR se midió mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) Spectralis[®] (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) antes y 3 meses después de la cirugía.

El tercer estudio fue un estudio piloto, longitudinal, prospectivo y observacional que incluyó pacientes consecutivos sometidos a cirugía Femto-LASIK. Para la medición del pERG, se empleó el dispositivo Diopsys[®] NOVA (Diopsys Inc., Pine Brook, NJ, Estados Unidos). Se obtuvo un registro pERG a las 16 horas y al mes después de la cirugía.

Resultados: Se analizaron un total de treinta ojos porcinos (siete para iFS[®] 150 KHz, siete para Victus[®], siete para LenSx[®] y nueve para FS200[®]). Preoperatoriamente, no hubo diferencias significativas en los valores medios iniciales de PIO entre los cuatro láseres de femtosegundo ($p = 0.99$). Durante la fase de succión, el incremento medio de la PIO fue significativamente mayor con el iFS[®] 150 KHz y el FS200[®] comparados con el láser de femtosegundo Victus[®] ($p = 0.0001$). Las diferencias entre el láser de femtosegundo iFS[®] 150 KHz (78.14 ± 23.6 mmHg) y FS200[®] (32.33 ± 11.3 mmHg) durante la fase de succión no fueron estadísticamente significativas. El láser de femtosegundo LenSx[®] no

usa un anillo de succión, por tanto no se pudieron obtener datos específicos de la PIO durante esta fase. Los incrementos medios de la PIO durante la fase de corte con los láseres de femtosegundo iFS[®] 150 KHz (108.14 ± 17.0 mmHg), FS200[®] (38.22 ± 11.3 mmHg) y Victus[®] (96.42 ± 16.8 mmHg) fueron significativamente mayores que con el LenSx[®] ($p = 0.0001$). El tiempo total necesario para completar el procedimiento quirúrgico fue significativamente menor con el láser de femtosegundo LenSx[®] (17.21 ± 0.7 segundos) en comparación con el sistema iFS[®] 150 KHz (25.10 ± 4.3 segundos), FS200[®] (29.55 ± 4.4 segundos) y Victus[®] (33.40 ± 0.7 segundos) ($p = 0.0001$).

En el segundo estudio se incluyeron 114 ojos de 114 pacientes (64 pacientes fueron sometidos a Femto-LASIK y 50 pacientes a LASEK). No hubo en el preoperatorio diferencias significativas en el equivalente esférico, en el equivalente astigmático y la edad entre los grupos. El grosor corneal central preoperatorio fue significativamente menor en el grupo LASEK comparado con el grupo Femto-LASIK (529.1 ± 36.1 vs. 562.4 ± 31.6 μm , $p = 0.001$). En el grupo Femto-LASIK, en comparación con las medidas preoperatorias de CFNR, se encontraron valores postoperatorios más gruesos estadísticamente significativos para el CFNR promedio (diferencia media: 0.67 μm , aumento del 0.7%, $p = 0.008$) y el sector temporal inferior (diferencia media: 0.92 μm , 0.6% de aumento, $p = 0.02$). Para el grupo LASEK, no hubo diferencias significativas ($p > 0.05$) entre el grosor preoperatorio y postoperatorio.

En el tercer estudio, se evaluaron un total de 24 ojos que fueron intervenidos de cirugía Femto-LASIK. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los registros de pERG (16 horas vs. 1 mes después de la operación) en ninguna de las variables analizadas en alto contraste. Tampoco se obtuvieron diferencias

estadísticamente significativas en los registros de pERG (16 horas vs. 1 mes después de la operación) en ninguna de las variables analizadas en bajo contraste excepto en los valores de Magnitud que aumentó de $1.21 \pm 0.21 \mu\text{V}$ (16 horas) a $1.39 \pm 0.29 \mu\text{V}$ (1 mes) ($p = 0.03$).

Conclusiones: Los resultados sugieren que los láseres de femtosegundo iFS[®] 150 KHz, FS200[®] y Victus inducen un mayor incremento de la PIO y que requieren tiempos quirúrgicos más altos en la creación de un *flap* corneal cuando son comparados con el sistema LenSx[®], desmintiendo la hipótesis inicial de que los LFS que emplean conos de aplanación planos incrementan más la PIO que los que emplean conos curvos. Además, cuando se realiza la cirugía Femto-LASIK con el LFS IntraLase[®] 60 KHz, el incremento brusco y transitorio de la PIO que este genera parece no afectar al espesor de la CFNR cuando se mide con una SD-OCT. De la misma manera, la actividad eléctrica de las células ganglionares de la retina medida con un dispositivo pERG parece no verse afectada.

**MEASUREMENT OF INTRAOCULAR PRESSURE DURING THE CREATION
OF A CORNEAL FLAP IN LASIK WITH FOUR DIFFERENT
FEMTOSECOND LASER PLATFORMS AND THEIR POSSIBLE EFFECTS
ON THE RETINAL NERVE FIBER LAYER AND RETINAL GANGLION
CELLS**

Introduction: The creation of a LASIK flap can be performed by using a mechanical microkeratome or a femtosecond laser. Several femtosecond laser platforms have been specifically developed for LASIK flap creation and other corneal procedures with different types of patient interface (flat vs. curved). Theoretically, a flat patient interface induces a higher level of suction and a greater elevation of the intraocular pressure (IOP) during LASIK flap creation. So, the first purpose was to measure IOP elevations in porcine eyes during LASIK performed using 4 different femtosecond laser platforms with different designs. It has been hypothesized that high levels of IOP during LASIK could induce posterior segment complications. Thus, the aim of the second and third study was to evaluate possible changes in retinal nerve fiber layer (RFNL) thickness and the electrical function of retinal ganglion cells (RGC) through pattern electroretinogram (pERG) in patients who underwent Femto-LASIK surgery.

Material and Methods: The first study was prospective and interventional. We used freshly enucleated porcine eyes for this ex-vivo experimental study. To perform the corneal flap, we used four femtosecond laser devices: the iFS[®] 150 KHz with flat patient interface; FS200[®] with flat patient interface; the Victus[®] dual femtosecond laser platform with curved patient interface and LenSx[®] that is the dual femtosecond laser platform with curved interfaces. The IOP was recorded using a manometric technique with direct

cannulation to the anterior chamber in three different situations: baseline before starting surgical procedure; during the suctioning phase; during the cutting phase.

The second study was a prospective, observational, controlled cohort study. Young and healthy patients who underwent Femto-LASIK or Laser-Assisted Subepithelial Keratectomy (LASEK) were included. The RNFL thickness was measured with a spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) preoperatively and 3 months postoperatively.

The third study was a pilot study, longitudinal, prospective and observational that recruited consecutive patients with myopia undergoing Femto-LASIK surgery. For the measurement of pERG, the Diopsys® NOVA device (Diopsys Inc., Pine Brook, NJ, USA) was used. A pERG record was obtained 16 hours and 1 month after surgery.

Results: In the first study, a total of thirty porcine eyes were analyzed (seven eyes for iFS® 150 KHz, seven eyes for Victus®, seven eyes for LenSx® and nine eyes for FS200®). Preoperatively, there were no significant differences in the baseline mean IOP values between the 4 femtosecond lasers ($p = 0.99$). During the suction phase, the mean increase in IOP was significantly greater with the iFS® 150 KHz and the FS200® compared to the Victus® femtosecond laser ($p = 0.0001$). The LenSx® femtosecond laser does not use a suction ring, therefore specific IOP data did not be obtained during this phase. The mean IOP increases during the cutting phase with the iFS® 150 KHz (108.14 ± 17.0 mmHg), FS200® (38.22 ± 11.3 mmHg), and Victus® (96.42 ± 16.8 mmHg) femtosecond lasers were significantly greater than with the LenSx® ($p = 0.0001$). The total time required to complete the surgical procedure was significantly shorter with the LenSx® femtosecond

laser platform (17.21 ± 0.7 seconds) compared to the iFS[®] 150 KHz system (25.10 ± 4.3 seconds), FS200[®] (29.55 ± 4.4 seconds) and Victus[®] (33.40 ± 0.7 seconds) ($p = 0.0001$).

The second study included 114 eyes of 114 patients (64 patients that underwent Femto-LASIK and 50 patients that underwent LASEK). There were no significant differences in preoperative refractive error and age between the groups. Preoperatively, the central corneal thickness was significantly lower in the LASEK group compared with Femto-LASIK group (529.1 ± 36.1 vs. 562.4 ± 31.6 μm , $p = 0.001$). For the Femto-LASIK group, postoperative values of mean RNFL (mean difference: 0.67 μm , 0.7% increase, $p = 0.008$) and the lower temporal sector (mean difference: 0.92 μm , 0.6% increase, $p = 0.02$) were statistically significant compared to the preoperative RNFL measures. For the LASEK group, there were no significant differences ($p > 0.05$) between the preoperative thickness and postoperative RNFL.

In the third study, a total of 24 eyes were underwent Femto-LASIK surgery. No statistically significant differences were obtained in the pERG records (16 hours vs. 1 month) in any of the variables analyzed in high contrast stimulus. No statistically significant differences were obtained in the pERG records (16 hours vs. 1 month) in any of the variables analyzed in low contrast stimulus except in the Magnitude values that increase from 1.21 ± 0.21 μV (16 hours) to 1.39 ± 0.29 μV (1 month) ($p = 0.03$).

Conclusions: The results suggest that the iFS[®] 150 KHz, FS200[®] and Victus[®] systems induced higher IOP increase and required longer surgical times to cut a LASIK flap than LenSx[®] system, disproving the initial hypothesis that the femtosecond laser platforms that use flat appplanation cone increase more IOP than those that use curved appplanation

cone. Furthermore, when the Femto-LASIK surgery was performed with IntraLase® 60 KHz platform, the RNFL thickness measured with SD-OCT was no significantly affected. In the same way, electrical activity of RGC measured by pERG appears to be unaffected during Femto-LASIK.

1. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL

DEL TEMA

1.1 HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LA CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

1.1.1 Cirugía incisional

Los primeros esbozos de la cirugía refractiva corneal tienen su origen en el siglo XIX. Concretamente fue el oftalmólogo holandés Herman Snellen, en 1869, quien sugirió que la cirugía corneal podría alterar el poder refractivo del ojo. Snellen documentó la posible corrección del astigmatismo corneal porque apreció que las cicatrices corneales después de la cirugía de cataratas aumentaban el astigmatismo ¹, apoyado en las observaciones anteriores de F. Cornelius Donders, de quien Snellen era discípulo ².

En 1885, el médico noruego Hjalmar A. Schiøtz fue el primero en realizar una queratotomía astigmática para la corrección de 19.50 dioptrías (D) de astigmatismo corneal a favor de la regla mediante una incisión corneal penetrante de 3.5 milímetros (mm). En este caso, el astigmatismo se redujo a 7.00 D ³. En 1894, el oftalmólogo neoyorquino William Bates sugirió operar el astigmatismo mediante incisiones tras observar los casos de seis pacientes con traumatismos corneales periféricos que variaron su astigmatismo como consecuencia de las cicatrices corneales. En 1898, L. J. Lans señaló que las incisiones radiales no perforantes causaban un aplanamiento de la córnea central y un encorvamiento de la periferia ⁴. También reveló que las incisiones y cicatrices corneales más profundas y más centrales tienen mayores efectos refractivos.

Más tarde, en 1930 T. Sato apreció que en pacientes con queratocono (QC) que desarrollaban un *hydrops* corneal, posteriormente se observaba un aplanamiento corneal. Con esta idea, en 1939 publicó los resultados sobre 10 pacientes con QC que consiguieron un aplanamiento corneal central tras realizar incisiones en la cara posterior ⁵. En la década

de los 40, Sato publicó resultados esperanzadores de hasta 4 D de miopía haciendo incisiones anteriores y posteriores ⁶⁻⁸.

A mediados de los años 50 se introdujeron las incisiones corneales anteriores y posteriores en 32 pacientes con mejores resultados ^{9,10}, pero debido a la falta de conocimiento que existía sobre el endotelio corneal, muchos de los pacientes operados acabaron con descompensaciones corneales años más tarde (en una media de tiempo de 26.9 años) ¹¹. En 1969 y a principios de los 70, varios oftalmólogos rusos, entre ellos F. S. Yenaliyev, S. Fyodorov y V. V. Durnev ^{12,13}, modificaron la técnica de Sato realizando de 4 a 24 incisiones radiales en la periferia de la cara anterior de la córnea (figura 1) mejorando los resultados. A esta técnica refractiva se la denominó queratotomía radial (QR).

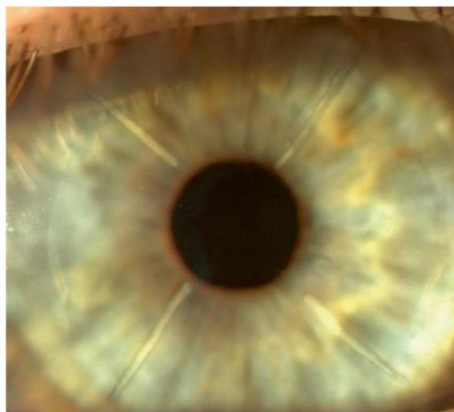


Figura 1. Queratotomía radial de 4 incisiones.

En 1978, Leo Boreas introdujo la cirugía incisional en Estados Unidos (EE. UU.) utilizando las técnicas de S. Fyodorov ^{14,15}. Las mejoras en el procedimiento quirúrgico, además de los avances en los cuchillos y microscopios quirúrgicos, mejoraron la precisión de las incisiones. Se observó que un mayor número de incisiones no proporcionaba

ningún efecto adicional y sí potencialmente un efecto contrario. La mayoría de los cirujanos utilizaron de cuatro a ocho incisiones, dependiendo del error refractivo para la corrección (de hasta 6.00 D de miopía). El uso de 16 incisiones solo tuvo un 5-10% más de efecto refractivo ¹⁶.

Tras las primeras publicaciones a principios de los 80, el Instituto Nacional de Salud de EE. UU. financió un estudio prospectivo y multicéntrico llamado PERK (*Prospective Evaluation of Radial Keratotomy*) para evaluar la seguridad, predictibilidad y estabilidad de la QR ¹⁷. Del seguimiento a 10 años en el estudio PERK se obtuvo que el 38% se encontraba dentro de ± 0.50 D y el 60% se encontraba a ± 1 D del objetivo refractivo. Se concluyó además que era mejor realizar 4 incisiones en vez de 8 para inducir inicialmente una hipocorrección, ya que tras un segundo retratamiento el porcentaje de hipercorrecciones aumentaba en un 60% de los casos ^{18,19}. El estudio PERK arrojó también que el 43% de los ojos presentaban cambios hipermetrópicos durante el día y problemas en la calidad visual de tipo deslumbramientos y halos, los cuales estaban asociados al pequeño diámetro de la zona óptica ²⁰.

La cirugía incisional para la hipermetropía o queratotomía hexagonal (QH) fue desarrollada por Antonio Méndez en 1986 ²¹. Realizó una QH circular y continua para corregir hipermetropías de hasta 4D. La configuración de las incisiones inducía un encorvamiento de la zona central de la córnea. En 1988 se publicaron los resultados de diversas investigaciones ²²⁻²⁵ acerca de la QH pero no fue hasta 1992 cuando J. C. Casebeer y S. G. Philips ²⁶ idearon la QH con incisiones no continuas. Las complicaciones más comunes eran ectasias iatrogénicas, infecciones, fotofobia, deslumbramientos, halos,

hipo o hipercorrecciones y astigmatismos irregulares ²⁷⁻²⁹. Esta técnica se abandonó pronto debido a los malos resultados que se obtenían.

Otra de las adaptaciones de la QR fue la queratotomía astigmática (QA). La primera publicación fue de S. Fyodorov ³⁰ en 1981. Más tarde, en 1987, S. Thornton y D. Saunders describieron las incisiones rectas tangenciales ³¹. En 1995, F. W. Price y colaboradores ³² publicaron los resultados de la predictibilidad de las incisiones arcuatas y a finales de los 90 las incisiones se trasladaron al limbo esclerocorneal por resultar más fáciles de realizar, por preservar mejor la zona óptica y por tener menos riesgo de inducir astigmatismos irregulares ³³. Todas estas técnicas astigmáticas pretendían aplanar el meridiano curvo y curvar el meridiano plano mediante el fenómeno de acoplamiento, y mediante la relación o tasa de aplanamiento se calculaba la cantidad de dioptrías que se quería corregir en cada meridiano.

La baja predictibilidad de las queratotomías sumado a la aparición del láser excimer en la década de los 80 hizo que esta técnica fuese desplazada poco a poco hasta llegar a su desaparición.

1.1.2 Queratomileusis

A diferencia de la cirugía incisional que debilita la córnea en determinadas zonas para modificar su curvatura, la queratoplastia refractiva lamelar o queratomileusis (del griego *kerato* = córnea y *smileusis* = esculpido) pretende corregir el defecto refractivo alterando el estroma corneal mediante sustracción o adición de tejido.

El primer gran avance en la cirugía refractiva es atribuido al oftalmólogo español José Ignacio Barraquer³⁴. En 1949, haciendo estudios experimentales en ojos de conejo, J. I. Barraquer publicó el resultado de un estudio que sugería que el aplanamiento o encorvamiento de la córnea en ojos de conejo se podría lograr realizando la disección de un colgajo libre a mano alzada con un cuchillete de Paufigue para la corrección de la refracción.

Debido a la dificultad de la técnica, J. I. Barraquer en 1958 desarrolló la queratomileusis congelada^{35,36}. Realizaba un corte con un microqueratomo (MKT) a 300 micras (μm) obteniendo un disco corneal que congelaba y remodelaba en función de la ametropía a compensar. Finalmente el disco era suturado a la córnea. Esta técnica era muy compleja y se asoció a múltiples complicaciones: cicatrices corneales, astigmatismos irregulares, ectasias, defectos de reepitelización, perforaciones, etc.^{37,38}

Más tarde, C. A. Swinger y otros colaboradores³⁹ desarrollaron la queratomileusis sin congelación, que consistía en la obtención de un lentículo corneal lamelar anterior con el MKT tras fijar el anillo de succión al limbo. A continuación el tallado refractivo se realizaba con el MKT sobre el estroma central del lentículo. Posteriormente el lentículo era suturado sobre el lecho residual. Aunque lograba resultados más estables que la queratomileusis congelada, seguía siendo poco predecible, con el 23% de ojos en ± 1.0 D con respecto a la emetropía. El astigmatismo irregular seguía siendo un problema frecuente y más del 15% de los ojos perdían dos o más líneas de agudeza visual (AV)^{40,41}.

1.1.3 Epiqueratofaquia

La epiqueratofaquia fue introducida por H. E. Kaufman a principios de los ochenta ⁴². Se basaba en tallar un lentículo corneal para modificar el poder dióptrico de la córnea, pero tratando de eliminar las dificultades de la disección lamelar y el esculpido de la queratomileusis, colocando un lentículo obtenido de una córnea de un donante cadáver sobre la córnea desepitelizada del paciente (figura 2). Seguidamente la reepitelización de la córnea del paciente recubría el injerto.

Se intentó esta técnica en la corrección de la afaquia pediátrica, el QC y la miopía ⁴³⁻⁴⁵. Las complicaciones de esta técnica vinieron de la mano de la dificultad para la reepitelización del injerto, la alta incidencia de infecciones y por la necrosis del lentículo. Además, el astigmatismo irregular era frecuente y los resultados refractivos muy impredecibles ^{46,47}, con solo el 59% de ojos en ± 3.0 D para la emetropía, siendo muy frecuentes tanto la hipo como la hipercorrección, lo que unido al importante porcentaje de pacientes que perdían líneas de mejor agudeza visual corregida (MAVC), llevaron al abandono de la técnica.

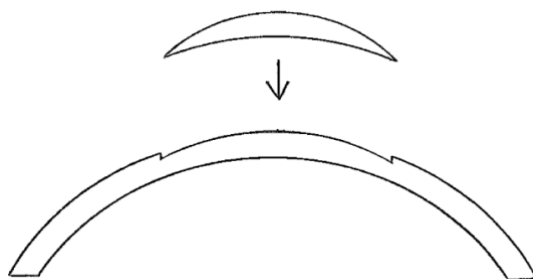


Figura 2. Ilustración de la epiqueratofaquia miópica con extracción del lentículo.

1.1.4 Queratectomía lamelar automatizada (ALK)

En 1986, Luis Ruiz diseñó un nuevo MKT dentado con el fin de evitar las complicaciones derivadas de la creación y esculpido del disco corneal. Con este nuevo MKT con anillo de succión y altura ajustable se creaba un colgajo corneal o *flap* que permanecía unido a la córnea mediante una bisagra (figura 3). En este sentido, para la corrección de la miopía se hacía un segundo paso con el MKT en el lecho estromal eliminando un lentículo refractivo.

Sin embargo, para la corrección hipertrópica se creaba un colgajo grueso de aproximadamente 300 μm de espesor que después se eliminaba ⁴⁸. La biomecánica reducida de la córnea después de la creación del colgajo favorecía los procesos ectásicos, lo que reducía la hipertrópía. El nivel de corrección hipertrópica era proporcional al diámetro del colgajo. A pesar de los buenos resultados iniciales para la corrección de la hipertrópía, W. A. Lyle y G. J. Jin destacaron la inestabilidad refractiva a largo plazo con un 26% de los ojos desarrollando queratocono iatrogénico ⁴⁹. Sin embargo, más tarde se reveló que esto ocurría solo en los ojos que tenían una QR previa ^{50,51}.

La queratectomía lamelar automatizada homoplástica estaba indicada para grados más altos de hipertrópía. Implicaba la extracción de un pequeño disco de 80 a 100 μm de grosor y de cinco a siete milímetros de diámetro, que luego se reemplazaba por una lente de donante de aproximadamente 350 a 400 μm de grosor. La eficacia y seguridad de la queratoplastia lamelar automatizada homoplástica no se ha determinado por completo ⁵².

Los resultados refractivos del ALK eran más predecibles y seguros que con las técnicas anteriores⁵³ pero aún así seguían siendo poco predecibles⁵⁴⁻⁵⁶ por lo que esta técnica fue abandonada cuando se consiguió un tallado mucho más preciso con el láser excimer.

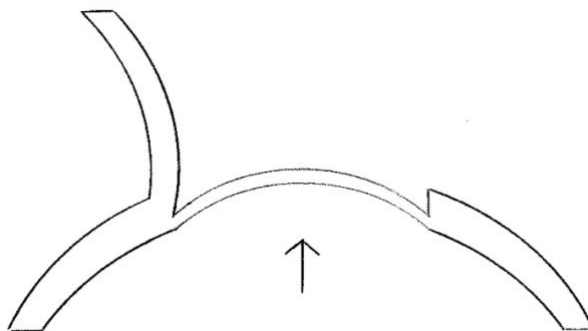


Figura 3. Ilustración de una ALK hipermetrópica.

1.1.5 Implantes intraestromales

Los implantes intraestromales o ICRS (del acrónimo en inglés, *Intra Corneal Ring Segments*) hacen referencia a anillos semicirculares de polimetilmetacrilato (PMMA) de diferentes longitudes y grosores que se insertan en la media-periferia del estroma corneal. Fue A. E. Reynolds⁵⁷ quien en 1987 introdujo la idea de modificar la curvatura corneal central mediante la inserción de un anillo de 360°. La implantación de este anillo de 360° era técnicamente difícil y no estaba exenta de problemas. Más adelante en 1989, J. F. Fleming mejoró esta idea adicionando simplemente dos segmentos de anillos semicirculares para conseguir la aplanación de la curvatura corneal central⁵⁸.

El primer estudio en ojos humanos se realizó en 1991 en Brasil⁵⁹. Se introdujo un anillo de 360°, 0.30 mm de espesor y 7.70 mm de diámetro en tres ojos no funcionales. En dos de ellos los resultados fueron satisfactorios (con aplanaciones de hasta 2 D) y en el

tercero, el anillo fue explantado al año, volviendo a los datos queratométricos preoperatorios.

En 1996 recibió el certificado europeo (CE) y en abril de 1999 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó bajo el nombre comercial INTACTS™ el uso de anillos hexagonales de 150° de arco; aunque hoy en día existe un gran abanico de medidas. En 2001 se publicaron los primeros ensayos clínicos que investigaron el uso de los ICRS para la corrección de la miopía⁶⁰⁻⁶². Además de para la corrección de la miopía también se estudió la implantación de anillos para QC. Fue Joseph Colin en 1998 en Francia quien lo sugirió por primera vez⁶³. Desde entonces se han publicado múltiples estudios que han investigado su uso en QC clínico y subclínico, en las degeneraciones marginales pelúcidas y en ectasias post-LASIK⁶⁴⁻⁶⁷.

Otros anillos disponibles en el mercado son los anillos Ferrara, que a diferencia de los INTACS™, tienen una forma triangular. Se han estudiado ambos anillos y se sugiere que con los de Ferrara se consiguen aplanaciones de la córnea central en ojos con QC y resultados satisfactorios en ojos con miopía^{68,69}.

La implantación de los anillos puede realizarse de forma mecánica o asistido por láser de femtosegundo (LFS)⁷⁰. En ambas técnicas los anillos se implantan al 70-80% de profundidad de la paquimetría. Teóricamente el LFS genera una disección estromal más segura y controlada que la forma manual, aunque ambas técnicas proporcionan resultados similares tanto en QC como en ectasias post-LASIK^{71,72}.

1.2 ACTUALIDAD EN CIRUGÍA REFRACTIVA LÁSER CORNEAL

1.2.1 Láser excimer: características y cirugías

El láser excimer supuso un gran avance en la cirugía refractiva corneal. La palabra en inglés *laser* (del acrónimo, *light amplification by stimulated emission of radiation*) significa “amplificación de luz por emisión estimulada de radiación”. Así mismo, la palabra *excimer* procede de la conjunción de *excited dimer* o dímero excitado ⁷³.

Para entender el funcionamiento del láser excimer, primero debemos mirar a la unidad básica de la materia que es el átomo. Este contiene un núcleo central con partículas cargadas positivamente (protones) y partículas neutras (neutrones). El núcleo de un átomo está rodeado por electrones con carga negativa unidos al átomo a través de fuerzas electromagnéticas (EM). Estos electrones tienen energía tanto cinética como potencial debido a su movimiento y energía electrostática por la atracción al núcleo. Cada átomo tiene un conjunto definido de niveles de energía con electrones capaces de recibir o perder paquetes o “cuantos” de energía para moverse en los niveles de energía. Cuando un electrón recibe la energía requerida, es capaz de moverse más lejos del núcleo del átomo, a un estado excitado más alejado de este. Cuando los electrones vuelven a un nivel de energía más bajo, la energía se libera en forma de fotón de luz. Conociendo la energía liberada del fotón de luz, se puede calcular a través de la ecuación de Planck (figura 4) la longitud de onda (λ) del fotón emitido.

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

Figura 4. Ecuación de Planck, donde: E = energía; h = constante de Planck ($6,6 \times 10^{-34}$ Js); ν = frecuencia; c = velocidad de la luz (3×10^8 m/s); λ = longitud de onda.

Este proceso de electrones que cambian los niveles de energía puede ocurrir en tres situaciones diferentes: absorción fotoeléctrica, emisión espontánea y emisión estimulada o inducida. El láser excimer es un método de emisión de radiación electromagnética por emisión estimulada. Sin embargo, la excitación de electrones rara vez ocurre de forma espontánea en la naturaleza ya que pocos átomos están en un estado excitado; además los elementos químicos tienden a permanecer en estado fundamental con energías más bajas. Por lo tanto, para lograr una situación con muchos átomos excitados y provocar la emisión de luz estimulada, se requiere una gran cantidad de energía.

En cirugía refractiva existen dos tipos de láseres capaces de generar esta gran cantidad de energía y se diferencian en función de su medio activo: los láseres en estado gaseoso y los láseres en estado sólido. Los láseres en estado gaseoso utilizan un gas y una corriente eléctrica para generar la energía necesaria, mientras que los láseres en estado sólido utilizan cristales o vidrios mezclados con iones que, excitados con una fuente de luz, generan la energía necesaria. El láser excimer es un láser en estado gaseoso que se basa en una emisión de luz por la mezcla de un gas (argón, Ar) y un halógeno (flúor, F). Mediante alta presión en condiciones controladas, el Ar se ioniza parcialmente, posteriormente el Ar se estimula con descargas eléctricas intensas junto con el F y pasan ambos a un nivel de energía mayor, excitándose y formando una molécula inestable, un dímero (ArF), que al regresar a su estado estable emite fotones de alta energía con una λ de 193 nanómetros (nm). Este fotón rompe los enlaces covalentes de las lamelas de colágeno estromal ⁷⁴ y las moléculas son expulsadas a la atmósfera ⁷⁵; este proceso se denomina fotodescomposición ablativa. Gracias a esta desintegración controlada, el láser genera una baja tasa de cicatrización, lo que permite a su vez realizar correcciones refractivas predecibles ⁷⁶.

La rotura de los enlaces de un material por un fotón de alta energía es una interacción fotoquímica entre el láser y el material (tabla 1). Como hemos visto, en λ cortas tales como 193 nm se produce la fotodescomposición ablativa. Sin embargo, en λ larga la energía es absorbida por el material y favorece un aumento de la temperatura en el tejido circundante, haciendo que la ablación también sea realizada por un proceso fototérmico, lo que provoca la coagulación de las proteínas adyacentes a la ablación.

F₂	Xe₂	CaF₂	ArF	KrCl	KrF	Cl₂	XeBr	XeCl	N₂	XeF
157 nm	170 nm	193 nm	193 nm	222 nm	248 nm	259 nm	282 nm	308 nm	337 nm	351 nm

Tabla 1. Longitudes de onda en nanómetros (nm) obtenidas a partir de mezclar gases comunes.

Así lo demostraron C. A. Puliafito y G. A. Peyman^{77,78} entre los años 1985 y 1987 cuando compararon los efectos histopatológicos de la ablación usando un láser de 193 y otro de 248 nm. Encontraron una desorganización de las lamelas de colágeno de hasta 10 μ m en la zona de ablación junto con una pérdida de transparencia cuando se utilizaba un láser de fluoruro de kriptón (KrF) de 248 nm. En cambio, esto no ocurría con el láser de 193 nm, donde la zona adyacente a la ablación permanecía transparente (figura 5). En otro estudio realizado por G. A. Peyman y colaboradores⁷⁹ en 1986 encontraron necrosis, opacificación del estroma y daño en las células endoteliales con el uso de láseres de monocloruro de xenón (XeCl) de 308 nm.

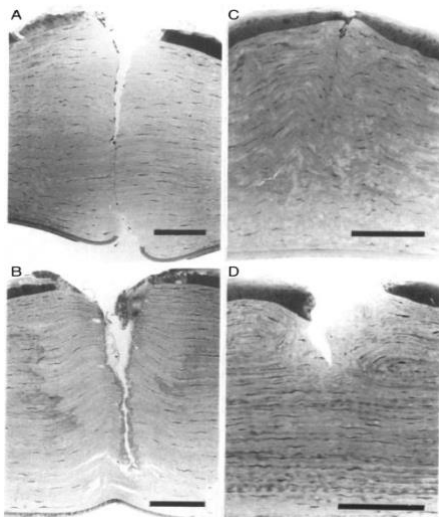


Figura 5. Micrografías de luz de córneas de conejo⁸⁰: A) Incisión de un láser excimer de fluoruro de argón (ArF) de 193 nm; B) Incisión de un láser excimer de KrF de 248 nm; C) Incisión con un cuchillo de diamante Micra; D) Incisión de una cuchilla de acero Sharpoint. Los marcadores de barra son de 100 µm.

En el mercado existen varios láseres excimer disponibles, todos ellos usan ArF para emitir a 193 nm, pero que presentan diferentes parámetros en la emisión de energía⁸¹:

- La duración de los pulsos (medida en nanosegundos -ns-) suelen variar entre 10 y 20 ns. Cuanto más corto sea la duración del pulso sobre la córnea, menor será el efecto térmico y por tanto menor posibilidad de daño a los tejidos circundantes.

- La frecuencia de repetición (medida en Hercio o *Hertz* -Hz-) hace referencia al número de pulsos que se generan en un segundo. Cuanto mayor sea la frecuencia de emisión, mayor incidencia de efectos térmicos. Así pues, en teoría sería deseable frecuencias bajas para minimizar el efecto termal, pero aumentaría el tiempo de emisión sobre la córnea. Es por ello que se recomienda un ajuste equilibrado entre ambos valores.

- La energía que libera el láser (medida en miliJulios -mJ-) es un importante parámetro que debe ser calibrado antes del inicio de la emisión del láser ya que se han visto variaciones de hasta el 10% entre pulsos. La energía puede variar entre 10 y 250 mJ en función de cada casa comercial.

- La fluencia se refiere a la cantidad de energía aplicada por área cuadrada (medido en mJ/cm^2). Puede variar entre 160 y $250 \text{ mJ}/\text{cm}^2$. Va a determinar la cantidad de tejido ablacionado en cada impacto dependiendo del estado de su nivel de energía, ya que la tasa de corte del láser es directamente proporcional a esta, es decir, cuanto menor es la fluencia, menor es la ablación realizada. Para una correcta y precisa ablación se necesita una fluencia mayor a $50 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ para evitar ablaciones irregulares e incompletas y menor a $600 \text{ mJ}/\text{cm}^2$.

- La tasa de ablación (figura 6) se refiere a la cantidad de tejido ablacionado en μm por pulso y para un determinado flujo. Varía entre 0.25 y $0.6 \mu\text{m}$ y depende de la hidratación corneal (a mayor deshidratación, mayor compactación del estroma y por tanto mayor es la tasa de ablación) y del tejido (el estroma se ablaciona un 30% más rápido que la capa de Bowman y el estroma sano más rápido que el estroma que presenta opacidades).

Los láseres excimer también se pueden diferenciar por el perfil de distribución del haz de luz ⁸². Así, encontramos: el perfil plano u homogéneo, en el que la distribución de la energía es similar en todos los puntos del haz y el perfil “Gaussiano”, con un flujo que disminuye desde el centro hacia la periferia del haz. Esta puede ser también Gaussiano inverso, con un flujo que aumenta del centro hacia la periferia del haz o Gaussiano truncado, donde se alteran los extremos del haz y se alcanza mayor homogeneidad del haz y menor efecto térmico. El perfil tipo Gaussiano ha demostrado que tiende a crear una ablación de superficie más suave.

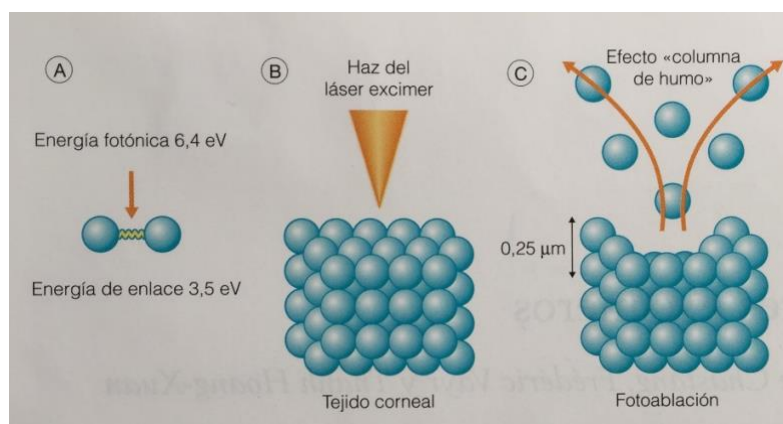


Figura 6. Proceso de fotoablación: A) Energía del enlace y del fotón, esta última al ser mayor es capaz de romper el enlace; B) Radiación del láser excimer sobre la córnea; C) Representación de la fotoablación por un fotón y la tasa de ablación que genera ⁸³.

Una vez que los fotones son generados salen en forma de haz en dirección al tejido pasando por varios elementos ópticos que le dan forma y permiten limitar su tamaño mediante diafragmas. Esto permite su homogeneización, por lo que en función de los diafragmas utilizados el haz de láser sale de una forma u otra y así distinguimos:

- Haz ancho o amplio: las primeras generaciones de láseres excimer empleaban el haz ancho. Debido al gran diámetro del haz, en torno a 6-8 mm, se conseguían tiempos más rápidos de ablación y eran menos propensos al descentramiento de la ablación, pero tenían el inconveniente de que eran menos precisos en la homogeneidad de la superficie tratada (cualquier mínima irregularidad en la superficie del frente del láser quedaba plasmada en la superficie corneal, induciendo astigmatismo irregular), y además estos láseres se asociaban a casos de islas centrales ⁸⁴⁻⁸⁶, debido al reparto tan rápido de la onda.

- Haz de hendidura: los láseres de haz de hendidura utilizan a un diafragma rectangular variable en longitud y anchura que tiene un movimiento de rotación en todas las

direcciones. Esto favorece que la superficie ablacionada sea más homogénea que los anteriores láseres, siendo incluso más rápidos e induciendo escaso descentramiento ^{82,87}. Además consiguen tratar miopía, hipermetropía y astigmatismo.

- Punto volante o *flying spot*: el láser se aplica en forma de un haz circular de pequeño diámetro (0.7-2 mm) que, siguiendo un patrón predeterminado, se mueve rápidamente sobre la córnea gracias a unos espejos galvanométricos. Uno de estos espejos es parcialmente reflectivo, formando así un rayo láser coherente y monocromático. Esto permite que los fotones, en fase y de igual λ , impacten en la córnea en la misma posición y al mismo tiempo. La ablación regular y homogénea de la córnea se consigue dejando espacio entre cada impacto (de medio diámetro de un pulso), evitando así los efectos térmicos anteriormente citados. Entre las ventajas que tienen estos láseres se encuentran ^{82,88,89}: la ausencia de islas centrales, la mayor precisión que tienen en conseguir una ablación regular, obteniendo una topografía postoperatoria más regular, con mayor zona óptica efectiva y con un cambio en la curvatura corneal semejante al perfil esférico de la córnea y la posibilidad de programar patrones de tratamiento ajustados a la topografía corneal o a la aberrometría corneal.

Además, los láseres de última generación cuentan con un sistema de seguimiento ocular o *eye tracking* para evitar los descentramientos de la ablación ⁹⁰⁻⁹³. Estos sistemas pueden ser activos o pasivos. El sistema de seguimiento ocular es activo cuando la dirección del haz láser puede seguir cualquier movimiento ocular, y así el haz suele reorientarse en microsegundos mediante espejos móviles (figura 7). El sistema de seguimiento ocular pasivo interrumpe el haz láser cuando el ojo se mueve más allá del umbral preestablecido por el fabricante. La tendencia actual de realizar tratamientos personalizados, que

emplean pulsos cada vez más cortos y una elevada frecuencia, requieren de la combinación de ambos sistemas de seguimiento ocular.

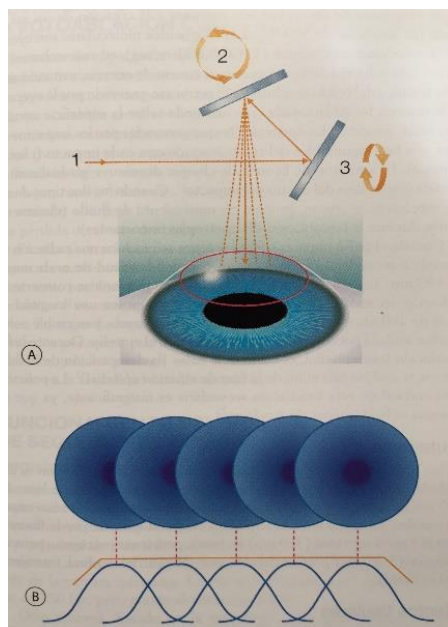


Figura 7. Esquema simplificado de un láser excimer: A) 1, Haz rayo colimado de 193 nm de ArF; 2 y 3, espejos móviles donde el haz se refleja y se distribuye por la córnea. B) Separación de los *spots* o de los fotones para realizar una ablación regular ⁸³.

Contextualizando todos estos conceptos sobre el funcionamiento del láser excimer, podemos decir que históricamente el primer láser (no excimer) fue desarrollado por Theodore H. Maiman ⁹⁴ en 1960 basándose en los trabajos recientes de A. L. Schawlow y C. H. Townes ⁹⁵ en el campo de los sistemas de amplificación de microondas ⁹⁶. Años más tarde, a mediados de 1970 se desarrolló el primer láser excimer. Esto generó una gran expectación en la comunidad científica que estudiaba los láseres. Stephen Trokel (ingeniero físico y oftalmólogo) en 1983 en colaboración con el fotoquímico R. Srinivasan, que trabajaba en IBM tallando microprocesadores con el láser excimer de ArF de 193 nm, sugirieron que el láser excimer de ArF podría emplearse para extirpar una

porción laminar de tejido con el fin de remodelar la curvatura corneal central tras utilizar el láser sobre la mucosa nasal y ver que la fotodescomposición ablativa podría remover tejido orgánico sin inducir daños colaterales en un pelo humano ^{97,98}.

Trokel viendo el porvenir del láser excimer, colaboró con Ronald Krueger (estudiante de medicina e ingeniería eléctrica al mismo tiempo) y John Marshall (oftalmólogo en el Instituto de Oftalmología de Londres) para que le ayudasen a investigar en el campo de la histopatología en relación a las córneas ablacionadas con láser excimer. Estos estudios ^{80,99,100} publicados entre 1985 y 1987 mejoraron la comprensión de la naturaleza del efecto del láser excimer sobre la córnea y sustituyeron el cuchillete de la QR y de la QA por el láser excimer. El láser excimer también se empleó para el tratamiento de patologías corneales superficiales, en forma de queratectomía fototerapéutica (PTK). Desde entonces, la tecnología láser ha avanzado exponencialmente consiguiendo mejores resultados tanto en seguridad, eficacia, estabilidad y resultados refractivos. Todo ello hizo que las técnicas anteriormente descritas (QR, epiqueratofaquia, ALK) quedaran en desuso.

1.2.1.1 Queratectomía fotorrefractiva (PRK)

La queratectomía fotorrefractiva (PRK, del inglés *Photorefractive Keratectomy*) fue el primer procedimiento de cirugía refractiva corneal realizado empleando el láser excimer. Así, en 1987 Theo Seiler fue el primero en realizar una PRK en ojos sin visión ¹⁰¹. J. Marshall y colaboradores ¹⁰² en el mismo año sugirieron la técnica de la ablación superficial anterior para perfilar la curvatura corneal anterior. En 1989, Marguerite B. McDonald realizó la primera PRK sobre un ojo con visión útil ¹⁰³. Fue a partir de 1995

cuando la FDA aprobó la cirugía PRK para el tratamiento de la miopía, el astigmatismos y la hipermetropías ^{104,105}.

El primer paso de la PRK consiste en retirar el epitelio corneal mediante raspado manual (desepitelización mecánica), con etanol diluido (desepitelización química; técnica más empleada) o mediante el láser excimer (PRK transepitelial). Mediante la desepitelización mecánica se han descrito arañazos, cortes en la capa de Bowman y persistencia de restos de epitelio corneal ^{106,107}, pudiendo ser teóricamente determinantes en los resultados, aunque se ha descrito que el cepillado manual del epitelio parece dar buen resultado en cuanto a homogeneidad de la superficie y en cuanto a la rapidez de la técnica ¹⁰⁷. Por otro lado, respecto a la utilización del láser excimer para la desepitelización, algunos estudios arrojan resultados de una hipercorrección para los mismos espesores de ablación del estroma ¹⁰⁸, aunque los resultados son comparables en cuanto a seguridad y estabilidad ¹⁰⁹.

Una vez eliminado el epitelio, la córnea expuesta se seca con una hemosteta y se realiza la ablación láser sobre la capa de Bowman y el estroma anterior. Al finalizar, se irriga la córnea con solución salina balanceada (BSS) y se coloca una lente de contacto (LC) terapéutica para mejorar las molestias postoperatorias que genera la pérdida epitelial. Estas molestias van a ser de mayor o menor grado según el paciente ¹¹⁰ y según la rapidez de reepitelización ¹¹¹. El epitelio corneal es una capa muy activa de la córnea que se regenera completamente en 5-7 días ¹¹². Tiene un papel importante en el mantenimiento de la transparencia corneal, la calidad óptica ¹¹³ y en la regularización de la superficie anterior de la córnea ^{114,115}. Además el epitelio contribuye al poder dióptrico de la córnea

en torno a 1 D ¹¹⁶ por la diferencia de los índices de refracción entre el aire, la película lagrimal y el estroma corneal ¹¹⁵.

Un dato importante a tener en cuenta en la cirugía refractiva es la relación en la profundidad de ablación y las dioptrías a corregir. Así, en 1988, Charles R. Munnerlyn (ingeniero óptico) desarrolló una fórmula teórica para el cálculo de la profundidad de la ablación, asumiendo que la córnea es totalmente esférica y que el láser realiza ablaciones esféricas ¹¹⁷. Según la fórmula de Munnerlyn (figura 8), por cada dioptría de miopía y una zona óptica de 6 mm, el láser ablacionaba 12 µm de estroma corneal.

$$\text{Appropriate ablation depth} \approx \left[\frac{(OZ)^2}{3} \right] D$$

Figura 8. Fórmula de Munnerlyn. La profundidad de la ablación viene dada en µm; y donde “OZ” es el diámetro en milímetros de la zona óptica y “D” es la potencia en dioptrías del equivalente esférico (EE).

Los primeros tratamientos de PRK se realizaban con zonas ópticas pequeñas (4-5 mm) ^{118,119} buscando realizar una ablación menos profunda y reduciendo la cicatrización estromal, pero estas zonas ópticas pequeñas causaban dificultades para la visión nocturna ¹²⁰. El aumento del diámetro de la zona óptica tratada permitía disminuir la incidencia de problemas de visión nocturna y alcanzar resultados refractivos más predecibles ¹²¹⁻¹²³. Estas zonas ópticas mayores limitaban la posibilidad de tratar altas miopías; además las ablaciones más profundas causaban mayor reacción cicatricial, aumentando el riesgo de pérdida de transparencia corneal (en inglés, *haze*) y de regresión refractiva ^{107,119,124,125}.

Uno de los problemas de las cirugías de ablación de superficie es la regresión refractiva, que viene dada por el epitelio ¹²⁶⁻¹²⁸. El epitelio corneal cambia su grosor para reestablecer una superficie óptica regular y lisa. En ablaciones miópicas con láser excimer, el epitelio central aumenta su grosor para compensar la eliminación de tejido estromal ^{126,129}, y en cambio, en las ablaciones hipermetrópicas se produce un engrosamiento periférico anular y un adelgazamiento central del epitelio corneal ^{127,129}. Sin embargo, también se considera que la regresión podría estar ligada a la remodelación estromal ¹³⁰. Debido a la úlcera epitelial generada, el riesgo de infección es mayor que en otras técnicas refractivas corneales, pero aún así se considera que es bajo (0.2%) ¹³¹. Sin embargo la complicación tradicionalmente relacionada con la PRK es el *haze* o pérdida de transparencia corneal (figura 9). El trauma epitelial de la PRK provoca que las citoquinas de la lágrima pasen al estroma corneal induciendo la apoptosis de los queratocitos. Esto provoca que los queratocitos sanos empiecen a migrar y a transformarse en miofibroblastos ¹³². De esta forma aparece una cicatriz fibrótica hiper celular, formada por miofibroblastos y por una matriz extracelular densa y desorganizada, con abundante colágeno, que va a alterar la transparencia corneal ^{130,133-135}. El *haze* se desarrolla a partir del primer mes tras la PRK, llegando a ser máximo a los 3-6 meses, para reducirse rápidamente al año de la cirugía y lentamente hasta los 6 años ¹³⁶.

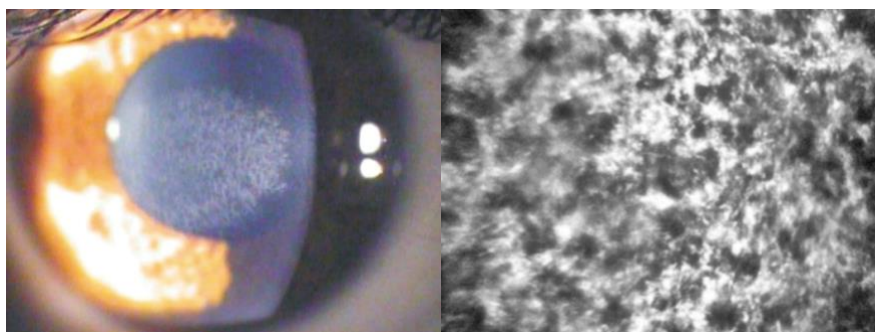


Figura 9. A la izquierda, imagen en lámpara de hendidura de un *haze* corneal de grado 2; a la derecha, imagen de microscopía confocal de un *haze* ¹³⁷.

Se han estudiado múltiples tratamientos para prevenir el *haze*, como los corticoides tópicos ¹³⁸, la ciclosporina A al 0.05% ¹³⁸, el diclofenaco ¹³⁹, el ácido ascórbico ¹⁴⁰, el plasma rico en factores de crecimiento ¹⁴¹ y el uso de gafas de sol con protección ultravioleta ¹⁴², aunque sin duda el tratamiento definitivo para la prevención del *haze* es el uso de mitomicina C (MMC) intraoperatoriamente ^{143,144}. La MMC es un antibiótico derivado de la especie de *Streptomyces* que fue descrita por primera vez en 1956 ¹⁴⁵. Es un agente alquilante que inhibe la mitosis celular mediante el bloqueo de síntesis de ADN ^{146,147}. Ha sido ampliamente utilizado como agente quimioterápico sistémico, dado que ejerce su máximo efecto antiproliferativo sobre las células con mayor actividad mitótica ¹⁴⁸.

El primer estudio a largo plazo (1 año de seguimiento) fue publicado en 1990 por M. B. McDonald ¹⁴⁹. Desde entonces se han sucedido numerosos estudios evaluando la estabilidad refractiva de la PRK a largo plazo en miopía baja y moderada ^{125,136,150-154}. El estudio con mayor seguimiento es de Z. Shalchi y colaboradores ¹⁵⁰. Publicaron los resultados a 18 años de seguimiento en 2015 en 46 ojos. Para ello emplearon el láser excimer UV200® (Summit Technology, Inc., MA, EE. UU.). Describen una regresión miópica media no significativa a los 18 años en todos los ojos evaluados con buena AV y con solo dos casos de *haze* de grado 0.5 a los 18 años. Por lo que con la PRK se ha visto que se consiguen resultados refractivos satisfactorios en pacientes con baja y moderada miopía. Sin embargo, en las altas miopías (por encima de -6 D) existe una mayor incidencia de regresión por fenómenos de hiperplasia epitelial, regeneración estromal y mayor tasa de *haze* ¹⁵⁵ haciendo que la predictibilidad sea menor ¹²⁴ que en miopía baja y moderada. Sin embargo, desde la implementación de la MMC estos resultados refractivos poco predecibles y de formación de *haze* han disminuido drásticamente. ^{156,157}. Por todo

esto, actualmente la cirugía PRK ha vuelto a ser una de las técnicas de elección para muchos cirujanos refractivos.

1.2.1.2 Queratomileusis subepitelial asistida por láser (LASEK)

La técnica refractiva LASEK (del acrónimo en inglés, *Laser-Assisted Subepithelial Keratomileusis*) es una variante de la PRK. En la técnica LASEK se emplea alcohol diluido para despegar el epitelio corneal y crear un *flap* epitelial, que tras el tratamiento ablativo con el láser excimer, es recolocado sobre la córnea ablacionada (figura 10). Se empezó a usar alcohol diluido porque se vio que la incidencia de *haze* era menor que cuando se realizaba el raspado manual para desepitelizar la córnea ¹⁵⁸. La reposición del *flap* epitelial está dirigida a intentar mantener la viabilidad de las células epiteliales para aumentar la velocidad de reepitelización, disminuir la inflamación y la respuesta cicatricial del estroma, consiguiendo así una reducción del *haze* y del dolor postoperatorio ¹⁵⁹. Esta técnica combina algunos elementos del LASIK y de la PRK. El principal motivo para combinar ambas técnicas es evitar las complicaciones asociadas a la creación de un *flap* estromal del LASIK y mejorar el postoperatorio de la técnica PRK (lenta recuperación visual, dolor o molestias durante los primeros días postoperatorios, *haze*).

La técnica de ablación de superficie LASEK, al igual que la técnica PRK, está indicada en pacientes con miopías bajas a moderadas, en córneas delgadas (aquellas cuyo grosor corneal central es menor de 500 μm), en córneas con asimetrías topográficas, en el síndrome de erosión corneal recurrente asociado a un defecto de refracción, en pacientes con signos y/o síntomas de ojo seco preoperatorio, en ojos hundidos y/o con hendidura palpebral estrecha o reborde orbitario prominente y en pacientes con predisposición a traumatismos oculares por profesión o deporte de riesgo ¹⁶⁰. La cirugía LASEK también

es segura efectiva y predecible en errores refractivos miópicos obteniendo buenos resultados refractivos ¹⁶¹⁻¹⁶⁶.

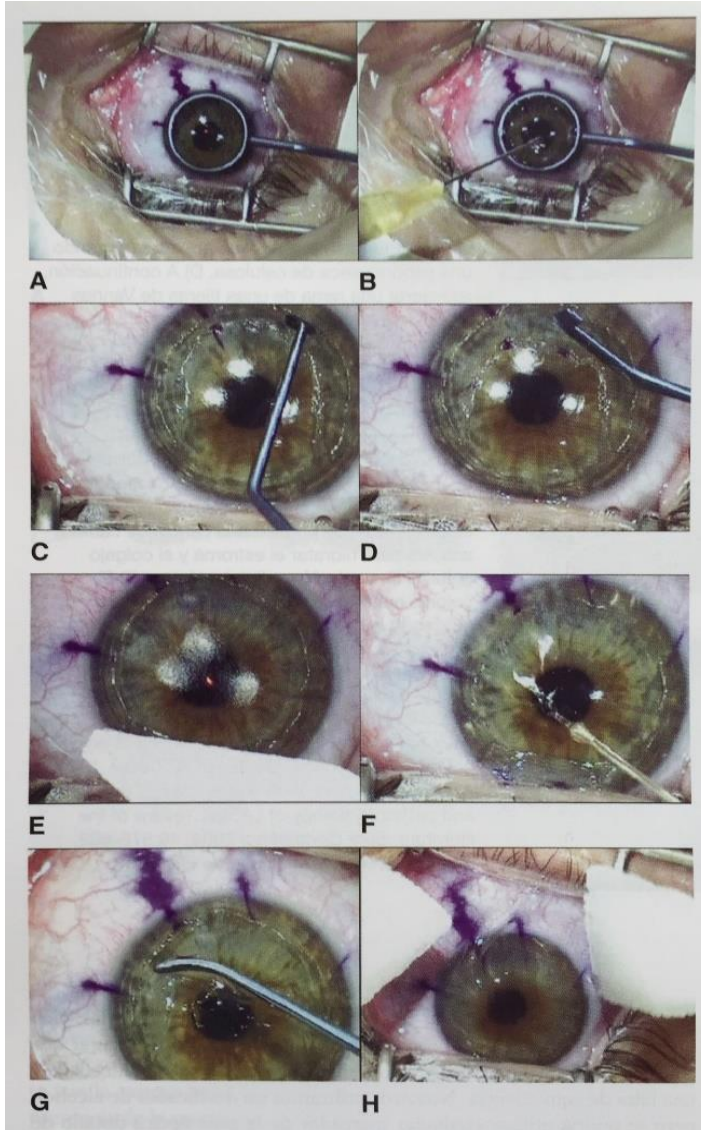


Figura 10. Técnica LASEK de Camellin ⁸³: A) Colocación de un trépano semiafilado centrado en pupila. B) Se instila dentro de él una solución de alcohol etílico al 18-20% diluido con solución salina balanceada (BSS). Tras 30 segundos de contacto, la superficie corneal se lava profusamente con BSS. C y D) Se despega el epitelio con ayuda de una espátula o una hemosteta, dejándolo plegado en la periferia superior corneal. E) Se aplica el láser excimer

sobre la capa de Bowman y el estroma corneal, protegiendo el epitelio con una hemosteta. F) Tras la aplicación de la MMC al 0.02% sobre el lecho estromal ablacionado, se irriga nuevamente la córnea con BSS. G) Se recoloca el *flap* epitelial sobre el lecho estromal con ayuda de una cánula y H) Se coloca una lente de contacto terapéutica.

1.2.1.3 Epipolis-LASIK (Epi-LASIK)

Una alternativa al LASEK es el Epi-LASIK o *Epipolis-Laser in situ Keratomileusis*. Es una técnica refractiva más reciente, desarrollada por I. G. Pallikaris en 2003 ¹⁶⁷. Como se puede apreciar en la figura 11, la técnica quirúrgica consiste en separar mecánicamente con la ayuda de un epiqueratomo el epitelio del estroma por debajo de la membrana basal ¹⁶⁸, dejando una bisagra nasal de 2-3 mm. Posteriormente se aplica el láser excimer sobre el lecho estromal. Seguidamente, como en el LASEK, el epitelio se reposiciona sobre el lecho estromal ablacionado. Esta técnica busca generar un *flap* epitelial para una rápida recuperación visual, pero evitando el uso de alcohol que podría ser potencialmente tóxico para la córnea ¹⁶⁹.

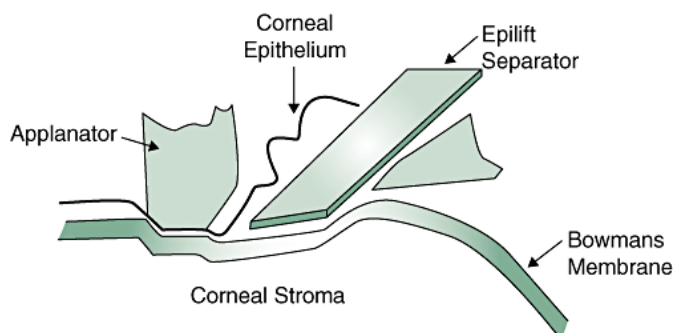


Figura 11. Representación del plano de separación en el Epi-LASIK ¹⁷⁰.

Una de las desventajas del Epi-LASIK es que el *flap* epitelial sufre una elongación cuando es generado de forma mecánica, lo que ocasiona un mayor recubrimiento epitelial que el correspondiente a la zona ablacionada y por tanto, una mayor incomodidad en el postoperatorio ¹⁷¹. Otra desventaja de esta técnica es la imprecisión en la profundidad en los cortes ¹⁷² y el riesgo de *haze*. Se han descrito cortes por debajo de la membrana basal incluso llegando hasta estroma anterior ¹⁷³, describiéndose una mayor incidencia en las córneas con alteraciones de la capa de Bowman previas al tratamiento ¹⁷⁴.

1.2.1.4 Queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK)

La técnica LASIK (del acrónimo en inglés, *Laser-Assisted in situ Keratomileusis*) surgió a finales de la década de los 90 y rápidamente ganó popularidad desbancando a la PRK, ya que el LASIK proporcionaba una recuperación visual mucho más rápida e indolora que la PRK.

La técnica LASIK consiste en la creación de un colgajo corneal o *flap* epitelial-estromal que queda unido a la córnea a través de una bisagra. Una vez obtenido el *flap* de LASIK, este es levantado con ayuda de una espátula y replegado sobre la bisagra. Una vez secado el lecho estromal con una hemosteta, se procede a la ablación con el láser excimer y finalmente el *flap* es recolocado en su posición con ayuda de una cánula ¹⁷⁵⁻¹⁷⁸.

Tradicionalmente el *flap* epitelial-estromal del LASIK se ha obtenido empleando un MKT mecánico (LASIK mecánico). Este dispositivo consta de dos partes: un cabezal de corte conectado a una turbina motorizada y un anillo de succión conectado a una consola de vacío. Para garantizar la estabilidad del MKT, el anillo de succión se sujeta al globo ocular mediante vacío generando una elevación de la PIO de hasta 160 mmHg ¹⁷⁹. Una vez que el ojo está fijado, se acopla el cabezal de corte al anillo de succión. El cabezal lleva en su interior una cuchilla desechable y una placa que aplana la córnea, y cuando se conecta la turbina, el cabezal avanza a través de la córnea (la cuchilla oscila entre 6000 y 15000 ciclos por minutos) dejando una bisagra de tejido a la cual queda sujeto el *flap* corneal.

La técnica LASIK goza de buena fama por presentar en la literatura científica unos excelentes resultados refractivos. Así, en 2002 la Academia Americana de Oftalmología

(AAO) publicó una revisión sobre LASIK y concluyó que era una técnica segura y eficaz en miopías bajas a moderadas ¹⁸⁰, siendo menos predecible para la corrección de errores refractivos mayores de -6.00 D y en astigmatismos superiores a -2.00 D. En este sentido, J. L. Alió y colaboradores ¹⁸¹ publicaron en 2008 un estudio sobre los resultados visuales en LASIK en miopías de hasta -10 D y con un seguimiento a 10 años. A los 10 años, 71 de los 97 ojos (73%) estaban dentro de ± 1.00 D y 89 de 97 ojos (92%) estaban dentro de ± 2.00 D. Destacaron que ningún ojo desarrolló ectasia corneal y solo tres ojos perdieron más de dos líneas de MAVC debido a complicaciones que no fueron atribuibles al procedimiento LASIK.

En cuanto a ablaciones hipermetrópicas, desde que se desarrollaron los nuevos láseres de punto flotante, el LASIK hipermetrópico ha demostrado una eficacia aceptable para las correcciones de hasta +6.00 D. Así, J. J. Salz y colaboradores ¹⁸² publicaron un trabajo donde estudiaban los resultados visuales obtenidos en hipermetropías, astigmatismos hipermetrópicos y astigmatismos mixtos de hasta +6 D de esfera y -6 D de astigmatismo. A los 12 meses, en las hipermetropías esféricas, de 117 ojos un 74.1% estaba en ± 0.50 D y el 91.4% estaba en ± 1.00 D. El 95.3% de los ojos mantenían una estabilidad refractiva a los 12 meses de la cirugía. En los astigmatismos hipermetrópicos, de 74 ojos un 73% estaba en ± 0.50 D y el 89.2% estaba en ± 1.00 D. El 95.5% de los ojos mantenían una estabilidad refractiva a los 12 meses de la cirugía. En los astigmatismos mixtos, de 38 ojos un 73.7% estaba en ± 0.50 D y el 94.7% estaba en ± 1.00 D. El 97% de los ojos mantenían una estabilidad refractiva a los 12 meses de la cirugía.

P. D. Jaycock y colaboradores ¹⁸³ publicaron los resultados a 5 años en 47 ojos hipermetrópicos con un equivalente esférico (EE) medio preoperatorio de +3.58 D (rango,

+0.75 a +7.00 D) con una eficacia moderada y con una tasa de regresión de +0.53 D (rango, -0.13 a +3.13 D).

En una serie más larga de hasta 16 años, R. Dave y colaboradores ¹⁸⁴ obtuvieron un EE de +0.28 D (rango, -1.0 a +1.5 D) a los 12 meses, de +0.84 D (rango, -0.75 a +3.35 D) a los 5 años y de +1.74 D (rango, -0.75 a +4.13 D) a 16 años, lo que demuestra el mayor riesgo de regresión refractiva cuando corregimos un defecto refractivo hipermetrópico con LASIK mecánico.

L. De Benito-Llopis y colaboradores ¹⁸⁵ estudiaron los resultados refractivos en miopías bajas (hasta -2.50 D de esfera y -1.50 D de cilindro) comparando las técnicas LASIK y LASEK. El resultado refractivo a los 3 meses fue similar en ambos grupos (se incluyeron 79 pacientes en cada grupo). La única diferencia que encontraron fue en la agudeza visual sin compensación (AVSC) postoperatoria que fue significativamente menor en los ojos LASEK a las 24 horas y a los 7 días después de la operación. Al mes y a los 3 meses postoperatorios, no se observaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a la AVSC, pero sí una leve mejor predictibilidad de la técnica LASEK para corrección de la baja miopía. Estos mismos autores ¹⁸⁶ estudiaron ochenta ojos (40 tratados con LASIK, 40 tratados con LASEK) para miopías moderadas de hasta -6 D y hasta -2 D de cilindro. La AVSC postoperatoria fue peor en los ojos LASEK a las 24 horas y a los 7 días después de la cirugía, aunque la diferencia a los 7 días después de la operación no fue clínicamente significativa. No se observaron diferencias significativas a los 3 meses en la AVSC, MAVC ni en el error refractivo residual.

En cuanto a miopías altas entre -7 D y -13.75 D, estos mismos autores ¹⁸⁷ estudiaron 228 ojos, 114 ojos en el grupo LASIK frente a 114 ojos en el grupo LASEK. A los 3 meses los resultados de AVSC y la MAVC fueron similares. La refracción esférica postoperatoria fue $+0.25 \pm 0.6$ D en el grupo LASEK y -0.06 ± 0.5 D en el grupo LASIK. El 68% de los ojos tratados con LASEK y el 79% de los ojos tratados con LASIK estaban dentro de ± 0.50 D con respecto a la emetropía. Por tanto, basándonos en estos estudios podemos concluir que tanto el LASIK mecánico como el LASEK parecen ser similares en términos de seguridad y eficacia para la corrección de baja, moderada y alta miopía.

El LASIK ofrece varias ventajas sobre las técnicas de ablación de superficie (PRK, LASEK, epi-LASIK) como son ¹⁸⁸⁻¹⁹⁰: recuperación visual más rápida, menor dolor postoperatorio, menor incidencia de *haze* y menor tiempo de uso de corticoides tópicos en el postoperatorio. A pesar de ello, la técnica LASIK no está exenta de complicaciones. La complicación más grave es la ectasia post-LASIK ¹⁹¹, que consiste en un adelgazamiento progresivo de la córnea y a su vez, en un aumento de la potencia corneal, dando lugar a un astigmatismo irregular, disminución de agudeza visual y aparición de miopía. Las principales causas de la ectasia post-LASIK son: dejar un lecho estromal residual excesivamente fino ¹⁹², realizar ablaciones profundas ¹⁹³ y una topografía preoperatoria asimétrica ¹⁹⁴; por ello, los criterios de inclusión para la cirugía LASIK se tuvieron que modificar ^{195,196} dejando un lecho estromal mayor, reduciendo el rango dióptrico de ablación y rechazando los patrones topográficos sospechosos preoperatorios.

En este sentido, se ha desarrollado un nuevo término o concepto en la prevención de la ectasia corneal post-LASIK y es el *Percent Tissue Altered* (PTA) o porcentaje de tejido

alterado (figura 12). Se estima que un PTA de un 40% o superior es un importante factor de riesgo para desarrollar una ectasia corneal post-LASIK ^{197,198}.

$$\text{PTA} = [(\text{espesor de flap} + \text{espesor ablación}) / \text{espesor corneal pre-op}] \times 100$$

Figura 12. Fórmula de cálculo de PTA ¹⁹⁹.

Por ello, una importante variable a tener en cuenta en el LASIK mecánico es la predictibilidad y la homogeneidad del grosor del *flap* creado. Así, se acepta que los *flaps* obtenidos con un MKT presentan altos grados de variabilidad en cuanto al grosor obtenido. El estudio realizado por K. D. Solomon y colaboradores ²⁰⁰ comparó mediante un método de sustracción (grosor del *flap* = grosor corneal central total – grosor del lecho estromal medido con paquimetría ultrasónica) el espesor obtenido por varios MKT distintos: con el modelo Nidek MK-200 y cuchilla de 145 μm , obtuvieron *flaps* de un grosor medio de $103 \pm 15 \mu\text{m}$ (rango, 72-131 μm), mientras que con la cuchilla de 130 μm obtuvieron *flaps* de $111 \pm 19 \mu\text{m}$ (rango, 59-217 μm); con el Moria M2 y con una cuchilla de 130 μm , obtuvieron *flaps* de $146 \pm 32 \mu\text{m}$ (rango, 59-248 μm). Estos resultados son comparables a los obtenidos en otros trabajos ²⁰¹⁻²⁰⁵. Además de la relativa baja predictibilidad del grosor del *flap* (y su consiguiente influencia en el PTA), se acepta que un *flap* no homogéneo de espesor a lo largo de su superficie afecta negativamente a la calidad visual postoperatoria al inducir aberraciones de alto orden ²⁰⁶.

Existen otras complicaciones asociadas a la obtención del *flap* ²⁰⁷, como son: los *flaps* incompletos, los *flaps* libres, los agujeros centrales en el *flap* (*buttonholes*) e incluso la penetración de la cuchilla en la cámara anterior. Entre las complicaciones postoperatorias

²⁰⁸⁻²¹⁴ encontramos: las estrías del *flap*, el endocrecimiento epitelial, la queratitis lamelar difusa, la queratitis infecciosa, la epitelopatía neurotrófica y el ojo seco.

Aun así, la baja tasa de complicaciones unido a los excelentes resultados visuales que proporciona, ha hecho que el LASIK mecánico haya sido durante muchos años la técnica quirúrgica corneal de elección para la corrección de ametropías hasta la aparición del láser de femtosegundo (LFS).

1.2.2 Láser de femtosegundo: características y cirugías

A pesar de obtener buenos resultados refractivos y visuales con el LASIK mecánico ^{180,184}, las complicaciones intraoperatorias asociadas al uso del MKT mecánico han propiciado el desarrollo de un nuevo sistema para el tallado del *flap*, el LFS.

Como ya hemos visto anteriormente, los láseres se diferencian en función de su medio activo, en concreto el LFS es un tipo de láser en estado sólido. La energía del LFS se crea cuando se estimula una matriz de amplificación de cristal que contiene iones de neodimio. Gracias a esta combinación, el LFS es capaz de administrar pulsos cortos de 10^{-15} segundos, con una frecuencia de 15000 Hz, con una λ que se sitúa en el infrarrojo a 1053 nm y con una energía de 1.5-2 μJ ²¹⁵, consiguiendo así una gran potencia de hasta $1020\text{W}/\text{cm}^2$. Este haz de energía es enfocada a la profundidad corneal deseada mediante unos espejos rotatorios (galvanómetros), permitiendo una emisión tridimensional.

Los LFS se basan en la fotodisrupción o separación de tejidos debido al fenómeno llamado *Laser Induced Optical Breakdown* (LIOB) ²¹⁶. Este proceso consiste en que la energía del haz generada (compuesta por varios fotones) es absorbida por un solo electrón

de un átomo, confiriéndolo de la energía suficiente para liberarse. El electrón liberado genera otros electrones libres por colisión en un proceso conocido como ionización en avalancha, generando a su vez un plasma (partículas cargadas eléctricamente). Este proceso donde se crea el plasma no es lineal, sino que varía exponencialmente²¹⁷. Cuando se alcanza una cierta energía, parte de esta se disipa mediante una onda acústica por el choque de los electrones con el medio contiguo. Una vez se disipa parte de la energía, el plasma se enfría y se crean burbujas de cavitación compuestas por agua y dióxido de carbono, las cuales confluyen gracias a la presión del tejido, y al confluir, estas burbujas generan un plano de separación en el tejido (figura 13).

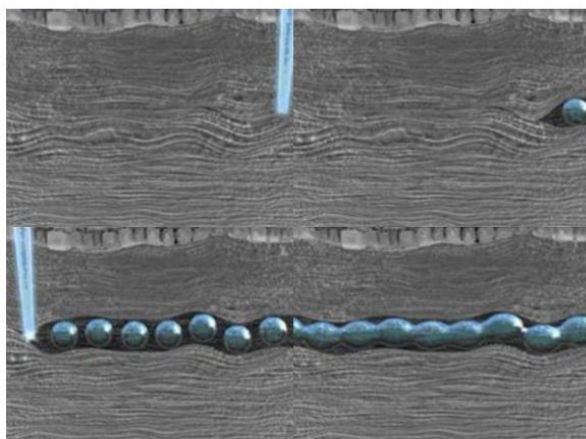


Figura 13. Proceso de cavitación.

Dentro de los modelos de LFS se distinguen los dispositivos que emplean alta energía-baja frecuencia y aquellos que emplean baja energía-alta frecuencia²¹⁸. Los dispositivos de alta energía trabajan en rangos de μJ mientras que los de baja energía trabajan en los rangos de nanoJulios (nJ). En cuanto a la frecuencia de repetición, los dispositivos de baja frecuencia de repetición trabajan en rangos de kilohercios (KHz) y los de alta frecuencia en megahercios (MHz). Así, en los LFS de alta energía-baja frecuencia se crea una burbuja grande de cavitación (debido a la alta energía) con una gran separación entre los

centros geométricos de las burbujas o *spots*, necesitándose por tanto un menor número de estos (baja tasa de frecuencia) para realizar el proceso de fotodisrupción. En cambio, los sistemas de baja energía generan un *spot* más pequeño necesitando un mayor número de pulsos para realizar la fotodisrupción. Una consecuencia de esto es que cuanto más corto sea el pulso, menor energía por unidad de superficie será necesaria para vaporizar el tejido objetivo, por lo que de esta manera la interacción entre el láser y la materia se reduce, minimizándose los riesgos ²¹⁹.

Esta capacidad para crear planos de corte en los tejidos se ha trasladado a la cirugía ocular, y así actualmente los LFS se emplean en múltiples procedimientos quirúrgicos corneales: la creación de un *flap* corneal en LASIK, la obtención de un lentículo estromal en la técnica SMILE (del acrónimo en inglés, *Small Incision Lenticule Extraction*), la creación de túneles corneales para la implantación de anillos intraestromales para el tratamiento de las ectasias corneales, la realización de incisiones relajantes para el tratamiento de astigmatismos corneales, la obtención del botón receptor en los trasplantes de córnea tanto penetrantes como lamelares anteriores. Más recientemente se han desarrollado plataformas LFS duales que no solo hacen cirugía corneal sino que además realizan algunos pasos intraoperatorios de la cirugía de la catarata (incisiones, capsulorrexis y la fragmentación del núcleo del cristalino).

Aunque las características técnicas difieren entre los diferentes LFS actualmente disponibles, el funcionamiento básico es común a todos ellos y se basa en la realización de tres pasos bien diferenciados: primero, la maniobra de succión mediante un anillo para sujetar el ojo firmemente y así poder realizar el procedimiento con mayor seguridad;

segunda, la maniobra de acoplamiento o *docking* entre el cono de aplanación corneal y el anillo de succión (figura 14); y tercero, el procedimiento de corte por fotodisrupción.

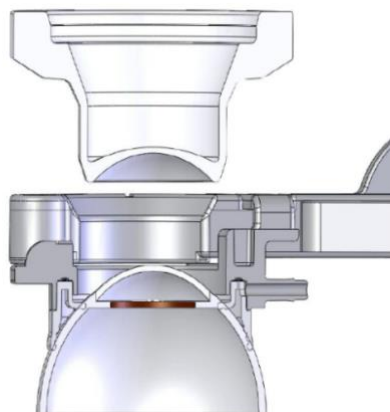


Figura 14. Imagen de la maniobra de acoplamiento entre el cono de aplanación y el anillo de succión ²²⁰.

Una característica a tener en cuenta en los LFS es la manera que tienen de realizar la succión (figura 15). Algunos láseres realizan la succión de manera manual mediante una jeringa conectada al anillo de succión; otros láseres realizan la succión de manera automática por el propio *hardware* del láser que está conectado al anillo de succión; y otros no presentan anillo de succión y es el propio cono de aplanación conectado al *hardware* del láser el que realiza la succión.

Otra característica importante de los LFS es el cono de aplanación que emplean, que puede ser plano o curvo (figura 16). Los LFS que utilizan conos planos solo realizan procedimientos corneales y los LFS que emplean conos curvos son capaces de realizar además procedimientos en el cristalino; a estas últimas plataformas de LFS se les denomina “duals”. Los conos planos aplanan homogéneamente la córnea, lo que hace que el proceso de fotodisrupción en un mismo plano recto y paralelo a la superficie

corneal sea teóricamente más fácil. Sin embargo, la realización de los tratamientos con LFS que emplean conos curvos buscan no modificar la curvatura corneal para que los procedimientos quirúrgicos sobre el cristalino se realicen sin interferencias corneales, por lo que la creación de un *flap* paralelo a la superficie corneal puede ser tecnológicamente más difícil y además cualquier deformidad corneal inducida por el cono podría influenciar en la arquitectura final del *flap*.

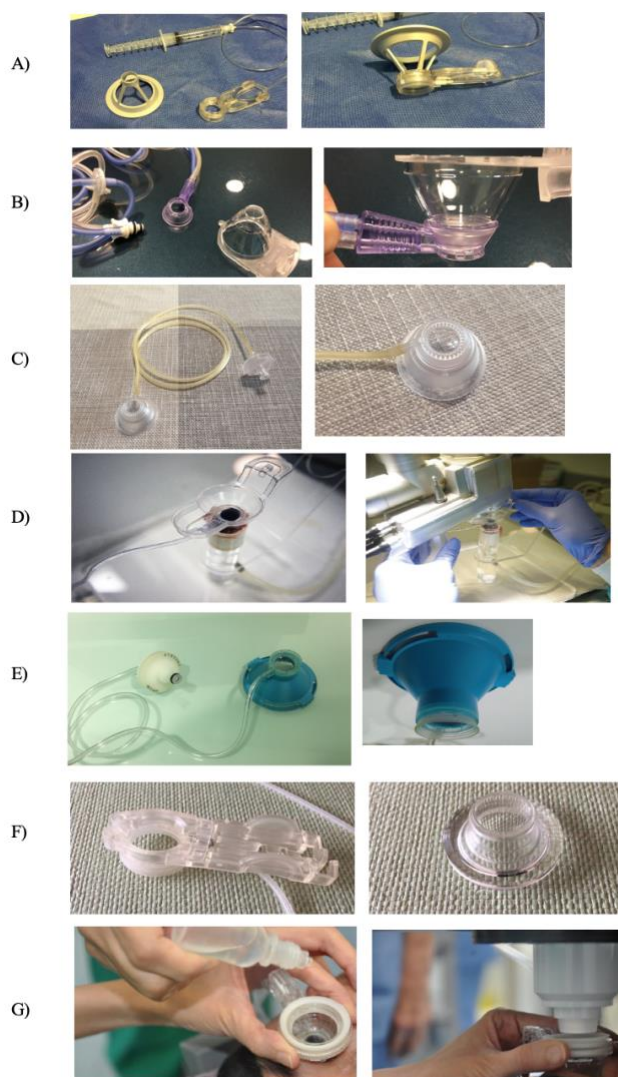


Figura 15. Anillos de succión y conos de aplanación de cada una de las plataformas de láser de femtosegundo disponibles actualmente en el mercado: A) IntraLase iFS[®] 150 KHz; B) WaveLight FS200[®]; C) VisuMax[®]; D) Femto LDV[®] Z8; E) LenSx[®]; F) Victus[®] y G) Catalys[®].

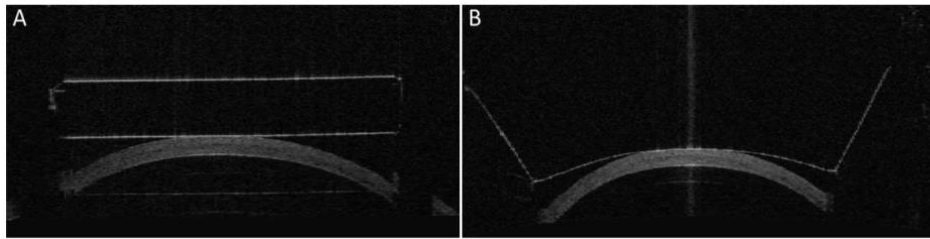


Figura 16 ²²¹. Imagen transversal de la forma de los dos conos de aplanación existentes:

A) Diseño del cono de aplanación plano. B) Diseño del cono de aplanación curvo.

En 2001 la FDA aprobó el primer LFS ²¹⁹, desde entonces se han desarrollado varias plataformas de LFS que comparten el mismo principio de fotodisrupción pero que presentan diferencias notables en su diseño (tabla 2).

	iFS [®] 150 KHz	WaveLight FS200 [®]	VisuMax [®]	Femto LDV [®] Z8	LenSx [®]	Victus [®]	Catalys [®]
Longitud Onda (nm)	1053	1045	1043	1020-1060	1030	1040	1030
Energía Lecho (μJ)	Baja 0.8	Baja 0.8	Baja 0.1	Baja nJ	Baja 0.9	Baja 0.78	No disponible
Frecuencia Pulso	Alta (150KHz)	Alta (200Hz)	Alta (500 KHz)	Alta (>5MHz)	Baja (50KHz)	Alta (160KHz)	Alta (120KHz)
Tamaño del spot (μm)	< 3	5	4.1	No disponible	5	2	No disponible
Lugar de Tratamiento	Córnea	Córnea	Córnea	Dual	Dual	Dual	Cristalino
Portátil	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO
Anillo de succión	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI
Tipo de succión	Manual (jeringa)	Automático (hardware)	Automático (hardware)	Automático (hardware)	Automático (hardware)	Automático (hardware)	Automático (hardware)
Cono	Plano	Plano	Curvo	Plano o Curvo Líquido	Curvo	Curvo	Curvo Líquido

Tabla 2. Principales características de las plataformas de láser de femtosegundo disponibles actualmente en el mercado.

1.2.2.1 LASIK asistido por láser de femtosegundo (Femto-LASIK)

El LFS ofrece una mayor seguridad que los procedimientos LASIK que emplean un MKT ya que si durante el procedimiento se observa cualquier irregularidad en el *flap*, y no se realiza la disección y levantamiento del mismo, la córnea vuelve a su estado original una vez que el gas creado durante la fotodisrupción se haya reabsorbido. Además, estas plataformas permiten personalizar el tallado del *flap* en cuanto al diámetro, espesor, centrado, angulación del corte en el borde del *flap* (en inglés, *side-cut*) y la posición de la bisagra ²²²⁻²²⁴.

Un meta-análisis llevado a cabo por la AAO ²¹⁹ concluyó que los LFS son dispositivos eficaces para la creación de *flaps* corneales para la corrección de miopía mediante LASIK, y que son al menos tan buenos o incluso mejores que los MKT. En otro meta-análisis, S. Chen y colaboradores ²²⁵ confirmaron la mayor reproducibilidad de los *flaps* usando LFS con respecto a los MKT. En otra revisión, A. Huhtala y colaboradores ²²⁶ estudiaron las diferencias en términos de eficacia, seguridad y predictibilidad en la creación del *flap* corneal con diferentes LFS. Concluyeron que de los cuatro LFS que estudiaron (IntraLase[®], Femto LDV[®], FS200[®] y VisuMax[®]), el IntraLase[®] en sus diferentes versiones, era el que obtenía el mayor índice de seguridad, eficacia y predictibilidad. Por contra, el LFS VisuMax[®] obtenía los peores resultados.

La predictibilidad, seguridad y eficacia en la creación del *flap* son aspectos muy importantes en la cirugía refractiva corneal. Se ha objetivado que los *flaps* creados con MKT son típicamente *flaps* con forma de menisco, es decir, son más delgados en el centro y más gruesos en la periferia, mientras que los LFS crean *a priori flaps* más uniformes en cuanto a su grosor en el centro y periferia ^{200,223,227-230}.

Son varios los estudios que han sido publicados en cuanto a resultados refractivos utilizando diferentes LFS ²³¹⁻²³⁴. La mayoría de ellos se han realizado con el LFS IntraLase® (Johnson & Johnson), sobre todo con las primeras versiones de 15 KHz y 30 KHz. Los estudios más recientes hacen referencia a las versiones de 60 y 150 KHz ²³⁵⁻²³⁹. En uno de los estudios con el mayor número de ojos evaluados, J. M. Sánchez-Pina y colaboradores ²⁴⁰ evaluaron 485 ojos utilizando el LFS IntraLase® y el láser excimer Technolas® 217C de Bausch & Lomb (B&L). El EE preoperatorio medio era de -3.9 ± 2 D. A los 3 meses de la cirugía, el 85.4% de los ojos consiguió una AVSC de 0.8 o mejor. El EE postoperatorio medio fue de -0.02 D. En otro estudio, L. T. Nordan y colaboradores ²⁴¹ publicaron los resultados de 208 ojos con una media en el EE preoperatorio de -4.30 D. Las ablaciones con láser excimer se realizaron con el Technolas® 217 de B&L o VISX STAR2® (Abbott). Los resultados más interesantes fueron los obtenidos a los 6 meses. Todos los ojos ($n = 37$) con bajas miopías (< -3.00 D) consiguieron estar en ± 1 D y el 93% estaba dentro de ± 0.5 D. El 96% de los ojos con miopías moderadas (de -3.00 D hasta -5.90 D) estaba en ± 1 D y el 59% consiguió una AVSC de 1.0. En el grupo de miopías altas (por encima de -6 D), el 93% alcanzó una AVSC ≥ 0.5 . Además ninguno de los ojos a los 6 meses de seguimiento requirió un retratamiento. Gracias a los excelentes resultados, la cirugía LASIK asistida por LFS se ha convertido hoy día en una de las cirugías más empleada dentro del campo de la cirugía refractiva corneal.

Sin embargo, cuando comparamos los resultados refractivos y visuales de la cirugía refractiva hipermetrópica con la miópica, la predictibilidad es menor ²⁴². No obstante, la implementación del LFS ha conseguido mejorar estos resultados en comparación con el MKT, ya que el LFS permite programar *flaps* de un diámetro mayor y más predecible (el diámetro del *flap* obtenido con el MKT está condicionado por la curvatura corneal

preoperatoria del paciente), lo que permite que el tratamiento paracentral hipermetrópico pueda realizarse adecuadamente cuando empleamos un LFS ^{243,244}. Aun así, la cirugía refractiva hipermetrópica todavía presenta un desafío a superar, que es la regresión del efecto provocado ²⁴⁵. De hecho hasta el 30% de los ojos tratados con Femto-LASIK hipermetrópico pueden requerir un retratamiento ^{246,247}. Esta regresión refractiva hipermetrópica se debe a tres posibles causas: la primera ²⁴⁸, a un mecanismo biomecánico de expansión de las fibras medio-periféricas tratadas con el láser excimer que aplanaría la córnea central; la segunda ¹²⁷, a una variación en el espesor epitelial, aumentada en la zona medio-periférica tratada y disminuida en la central contrarrestando el tratamiento del láser excimer; y la tercera ¹³⁴, la respuesta cicatricial o *haze* de la córnea.

Para intentar reducir la regresión hipermetrópica post-LASIK, A. J. Kanellopoulos y colaboradores ²⁴⁹ sugirieron utilizar en el mismo acto quirúrgico del LASIK hipermetrópico el *cross-linking* corneal (CXL) y obtuvieron buenos resultados refractivos en un seguimiento de hasta dos años ²⁵⁰. Esta técnica es conocida como LASIK-Xtra ²⁵¹ aunque actualmente, todavía no hay consenso con respecto a la indicación de CXL durante el procedimiento refractivo, ni ningún protocolo de tratamiento estandarizado ²⁵². En cambio, M. García-González y colaboradores ²⁵³ han propuesto la aplicación intraoperatoria de MMC en el lecho estromal tras la ablación hipermetrópica para intentar reducir la regresión post-LASIK. Así, estos autores estudiaron los resultados refractivos a 15 meses de seguimiento en dos grupos de 76 pacientes cada uno intervenidos de LASIK hipermetrópico (un grupo con MMC y el otro sin MMC) y observaron que solo requirieron retratamiento un 6% de los pacientes tratados con LASIK + MMC frente a un 10.5% de los paciente tratados con LASIK sin MMC.

A pesar de obtener unos buenos resultados y gozar de buena seguridad, la cirugía de LASIK asistida con LFS no está exenta de complicaciones. Algunas complicaciones intraoperatorias del LFS son comunes al MKT como la pérdida de succión o los agujeros en el *flap* (*buttonhole*). Las posibles causas de la pérdida de succión incluyen la compresión de los párpados, las hendiduras palpebrales pequeñas, la colocación inadecuada del anillo de succión en el ojo y la fuerza ejercida por el paciente ^{254,255}. Cuando la pérdida de succión ocurre con el MKT y el corte del *flap* se interrumpe en el eje visual, el procedimiento debe ser abortado. Sin embargo, cuando la pérdida de succión ocurre con el LFS, se puede volver a colocar el anillo de succión y repetir inmediatamente todo el procedimiento quirúrgico, sin repercusión visual final.

Otra complicación intraoperatoria del LFS es el paso vertical de gas (en inglés, *vertical gas breakthrough*) que consiste en que el gas se desplaza verticalmente hacia la superficie durante la creación del *flap*, lo que origina que en esa zona no se complete el corte ²⁵⁶. Esta complicación sería equivalente al *buttonhole* del LASIK mecánico, pero el manejo es completamente diferente. Existen otra complicación intraoperatoria específica del LFS ²⁵⁷ como la OBL ²⁵⁸ (del acrónimo en inglés *Opaque Bubble Layer*) que consiste en el acúmulo localizado de burbujas en el interior del estroma corneal y que puede impedir la correcta creación del plano de corte del *flap*, o el paso de burbujas de gas a la cámara anterior ^{259,260}.

Con respecto a las complicaciones postoperatorias comunes al LASIK mecánico y al Femto-LASIK ^{257,261}, una de ellas es la queratitis lamelar difusa o DLK (del acrónimo en inglés *Diffuse Lamellar Keratitis*) ^{262,263}. Si bien la incidencia de DLK era mayor con los primeros modelos de LFS en comparación con el LASIK mecánico, gracias a ciertas

mejoras tecnológicas como la reducción de los niveles de energía empleados ²⁶⁴, actualmente la incidencia de DLK tras Femto-LASIK es muy baja y similar a la del LASIK mecánico ^{262,265,263,261}.

También existen complicaciones postoperatorias específicas del LFS ²⁵⁷ como el síndrome de sensibilidad transitoria a la luz o TLSS (del acrónimo en inglés *Transient Light-Sensitivity Syndrome*) y el resplandor en arco de iris (en inglés, *rainbow glare*). El TLSS ^{266,267} es una condición que ocurre generalmente en las primeras semanas tras la cirugía y está caracterizado por presentar una fotofobia de intensidad variable sin signos aparentes de inflamación. Se ha postulado que el choque de la onda con excesiva energía en los queratocitos expuestos y en el plexo sub-basal podría tener una causa directa. El *rainbow glare* ^{268,269} está causado por la difracción de la luz en la cara posterior del *flap* debido al patrón irregular en el proceso de cavitación. Los síntomas ocurren dentro de los tres primeros meses y los pacientes se quejan de ver bandas de entre 4 y 12 colores al mirar a una luz.

1.3 PRESIÓN INTRAOCULAR EN CIRUGÍA OFTALMOLÓGICA

El ojo es un órgano presurizado que necesita mantener unos niveles de PIO estables para su correcto funcionamiento y por ende, todas las técnicas quirúrgicas intraoculares deberían mantener unos niveles de PIO óptimos durante el procedimiento con el fin de dañar lo menos posible las estructuras oculares.

1.3.1 Presión intraocular en cirugía refractiva corneal

1.3.1.1 LASIK mecánico

El procedimiento quirúrgico LASIK mecánico consta de tres fases: la primera, la colocación de un anillo de succión para sujetar firmemente el ojo (fase de succión); la segunda, el paso del MKT sobre la córnea para la obtención de un *flap* (fase de corte); y la tercera, tras levantar el *flap* con ayuda de una espátula se procede a aplicar el láser excimer en el lecho estromal (fase de ablación). El anillo de succión, junto con el paso del MKT aplanando la córnea, serían los responsables de la subida súbita de la PIO durante la cirugía LASIK.

Los primeros en estudiar la variación de la PIO durante la cirugía LASIK fueron N. Kasetsuwan y colaboradores ²⁷⁰ en 2001. Utilizaron ojos de cadáveres humanos y obtuvieron unos valores medios de PIO de 100 mmHg en la fase de succión y de 85 mmHg durante la fase de corte con el Universal Keratome® (Phoenix Keratec, Inc., AZ, EE. UU.). Estas PIO fueron medidas con una sonda en la cavidad vítrea. En 2005, H. Bissen-Miyajima y colaboradores ²⁷¹ midieron las variaciones de PIO con el MKT K-3000® (Becton&Dickinson Ophthalmic Systems, MA, EE. UU.) en ojos de cerdo. El

sensor fue introducido también en la cavidad vítrea obteniendo un incremento medio de la PIO de 99 mmHg a lo largo de todo el procedimiento.

En 2007, J. L. Hernández-Verdejo y colaboradores ¹⁷⁹ midieron y compararon las variaciones de la PIO en cámara anterior obtenidas con un MKT (Moria[®] M2, Antony, Francia) y un LFS (en este caso el IntraLase[®] 60 KHz). Emplearon ojos de cerdo recién enucleados para el experimento obteniendo valores medios de 122.52 ± 30 mmHg en la fase de succión y 160.52 ± 22 mmHg en la fase de corte con el MKT; y 89.24 ± 24.26 mmHg en la fase de succión y 119.33 ± 15.88 mmHg en la fase de corte con el LFS.

Estos valores de PIO eran claramente superiores a los obtenidos en los estudios previos, por lo que estos autores postularon que la razón principal por la cual existían esas diferencias era por el lugar de colocación de la sonda de registro de PIO (cavidad vítrea vs. cámara anterior). La velocidad a la cual la presión es transmitida a través del sensor depende de la viscosidad del medio, por lo que las medidas de PIO en cámara anterior con el humor acuoso (de consistencia líquida) parecen ser más precisas que si se miden en la cavidad vítrea ²⁷² (de consistencia viscosa), donde se obtienen valores inferiores.

En ese mismo año, J. C. Bradley y colaboradores ²⁷³ publicaron los resultados del incremento de la PIO durante la realización de microqueratectomías lamelares con tres modelos diferentes de MKT (Carriazo-Barraquer, Moria, Inc; Innovatome, Innovative Optics Inc y Hansatome, Bausch & Lomb). Dichas mediciones se realizaron en cavidad vítrea. Los autores obtuvieron unos valores medios de incremento de PIO de 154 mmHg con el Hansatome[®], de 151 mmHg con Innovatome[®] y de 175 mmHg con el Moria[®] M2

durante la fase de corte. Estos valores de PIO resultaron ser los más altos publicadas hasta la fecha, según sus autores debido a las diferencias en el diseño de los MKT.

En 2010, J. L. Hernández-Verdejo y colaboradores ²⁷⁴ evaluaron la variación de PIO durante la técnica Epi-LASIK (Epi-K™, Moria) frente a LASIK mecánico (Moria® M2) en ojos de cerdo, empleando la misma metodología previamente validada ¹⁷⁹, es decir, midieron la PIO colocando una cánula en la cámara anterior. Obtuvieron valores medios de PIO de 92 mmHg en la fase de succión y 82 mmHg en la fase de corte del *flap* epitelial en Epi-LASIK y 113 mmHg en las dos fases (fase de succión y fase de corte) del LASIK mecánico. Ese mismo año, S. S. Chaurasia y colaboradores ²⁷⁵ publicaron la comparativa entre el LASIK mecánico (Moria® M2) y el Femto-LASIK con el LFS VisuMax® 200 KHz en ojos de conejo. Las medidas se realizaron en cámara anterior y el MKT Moria® M2 llegó hasta una PIO media de 89 mmHg en la fase de succión y 141 mmHg en la fase de corte.

1.3.1.2 Femto-LASIK

Como hemos visto anteriormente, para crear un *flap* corneal en el Femto-LASIK, primero ha de colocarse un anillo de succión en el ojo (fase de succión). Una vez colocado el anillo de succión, el siguiente paso es acoplar el cono de aplanación (o interfaz) al LFS. Seguidamente, el cirujano ensambla el cono de aplanación con el anillo de succión y la interfaz contacta con la córnea del paciente (proceso denominado *docking*). Una vez se consigue un adecuado contacto entre la interfaz y la córnea del paciente se procede a realizar el tallado del *flap*. Primero se realiza la resección horizontal del *flap* mediante el proceso de cavitación. A continuación se crea el *side-cut* que se trata de un corte vertical para crear el borde del *flap*. Solo una pequeña parte del borde del *flap* se queda sin cortar;

es lo que se conoce como la bisagra del *flap*, y que sirve para que el *flap* quede unido a la córnea una vez que este ha sido levantado y luego reposicionado. Finalmente se crea el bolsillo o *pocket* para permitir el escape de los gases. Toda esta parte del procedimiento: ensamblaje del cono de aplanación al anillo de succión, contacto y aplanamiento de la córnea por la interfaz, y creación del *flap*, es lo que se considera como la fase de corte.

La conjunción de ambas partes va a influenciar de manera especial en el incremento de la PIO. Este incremento debido a la succión va a ser diferente dependiendo de con qué método se realiza, si bien mediante una jeringa de forma manual o bien mediante la succión automática que realiza el propio *hardware* del láser. Además, los LFS que emplean conos planos, al aplanar totalmente la córnea podrían aumentar más la PIO que los conos curvos (ya que estos se adaptan a la forma de la córnea sin aplanarla). Concretamente, los conos planos en general desplazan un mayor volumen de humor acuoso hacia el interior del ojo (250 μ L) que los que emplean conos curvos (125 μ L) ²²¹.

El primer estudio que midió la variación de la PIO con un LFS fue en 2007 por J. L. Hernández-Verdejo y colaboradores ¹⁷⁹. Se comparó la PIO entre el MKT Moria[®] M2 y el LFS IntraLase[®] de 60 KHz de cono de aplanación plano, obteniendo valores de 122 mmHg en la fase de succión y 160 mmHg en la fase de creación del *flap* con el MKT. Sin embargo, con el LFS IntraLase[®] de 60 KHz la PIO en la fase de succión fue de 89 mmHg y en la fase de corte fue de 119 mmHg. Estos valores son notablemente menores que el MKT como hemos explicado anteriormente.

En 2010, S. S. Chaurasia y colaboradores ²⁷⁵ compararon el MKT Moria[®] M2 con el LFS VisuMax[®] de cono curvo en la creación de un *flap* en ojos de conejo y en cámara anterior.

El LFS VisuMax[®] subió la PIO hasta 41.40 mmHg en la fase de succión y hasta 62.25 mmHg en la fase de corte. Estos valores son ligeramente inferiores a los obtenidos por J.L. Hernández-Verdejo y colaboradores ¹⁷⁹ lo que confirmaría que los conos curvos inducen un menor incremento de PIO. Recordemos que el MKT Moria[®] M2 llegó hasta una PIO de 141 mmHg en la fase de corte muy parecido a los resultados obtenidos por J.L. Hernández-Verdejo y colaboradores ¹⁷⁹.

En 2011, J. M. Vetter y colaboradores ²⁷⁶ compararon cuatro LFS diferentes durante la creación del *flap* corneal: dos con conos de aplanación planos (IntraLase[®] 60 KHz y Femto LDV[®]) y los otros dos con conos de aplanación curvos (Femtec[®] y VisuMax[®]). Las medidas las realizaron en cavidad vítrea en ojos de cerdos, obteniendo valores de PIO entre 65 y 205 mmHg en las diferentes fases de la cirugía (IntraLase[®] 60 KHz 135 mmHg, Femto[®] LDV 184 mmHg; VisuMax[®] 65 mmHg; Femtec[®] 205 mmHg).

En 2013, C. Strohmaier y colaboradores ²²¹ compararon la medida de la PIO con cuatro LFS, tres de cono de aplanación planos (IntraLase[®], Femto LDV[®] y el prototipo Schwind[®] SmarTech) y uno curvo (VisuMax[®]) en ojos de cadáveres humanos. Como se esperaba, el LFS de cono curvo generaba una PIO inferior a los otros LFS. Concretamente, el VisuMax[®] alcanzó una PIO máxima en la fase de corte de 104.9 mmHg; los otros dos LFS comercialmente disponibles (IntraLase[®] y Femto LDV[®]) de cono plano alcanzaron 328.3 mmHg y 228.8 mmHg de PIO media en la fase de corte respectivamente. Todas las medidas fueron realizadas en cavidad vítrea.

El último estudio publicado sobre la PIO en cirugía refractiva se realizó en 2019. S. Mariacher y colaboradores ²⁷⁷ midieron los niveles de PIO que se obtenían en cámara

anterior con el LFS Victus® partiendo de diferentes PIO basales (10, 15, 20, 25 y 30 mmHg). Cuando la PIO basal era de 20 mmHg, obtuvieron valores de PIO en la succión de 44.63 mmHg y 83.03 mmHg en la fase de corte.

La mayoría de los estudios publicados sobre la PIO hacen referencia a la cirugía Femto-LASIK pero con diferencias notables en la metodología empleada, hecho que hace sumamente difícil comparar valores entre sí y aportar cierta evidencia científica en este campo, por lo que se hace necesario más estudios al respecto con el fin de conocer en profundidad las PIO que generan los LFS en las cirugías refractivas corneales y poder descartar así problemas asociados de mayor gravedad.

1.3.1.3 ReLEx / Flex / SMILE

El último avance importante en la cirugía refractiva corneal ha sido el uso del LFS como tratamiento refractivo, es decir, usar el LFS no solo para crear un *flap* sino para crear un lentículo estromal que compense la ametropía deseada sin usar el láser excimer para ello. El primer tratamiento desarrollado en este sentido fue el ReLEx (del acrónimo en inglés *Refractive Lenticule Extraction*)²⁷⁸ que consistía en crear un *flap* con un láser de picosegundo y posteriormente se extraía un lentículo de forma manual, pero con esta técnica no se obtuvieron buenos resultados²⁷⁹. Con el desarrollo de los primeros LFS, se realizaron nuevos estudios al respecto. En esta ocasión el *flap* y el lentículo se creaban íntegramente con el LFS, una técnica que se la denominó Flex (del acrónimo en inglés *Femtosecond Lenticule Extraction*). La recuperación visual con la técnica Flex era lenta debido posiblemente a las altas energías utilizadas en los primeros LFS, además tampoco se alcanzaban los excelentes resultados refractivos del popular Femto-LASIK²⁸⁰. Posteriormente con los LFS más modernos se avanzó hacia una técnica mínimamente

invasiva llamada SMILE (acrónimo en inglés *Small Incision Lenticule Extraction*)²⁸¹. Aquí no se crea un *flap*, sino que el LFS crea directamente el lentículo positivo que se retira por una pequeña incisión inferior de 2 a 4 mm.

En relación con los cambios de PIO inducidos, el primer estudio que comparó la técnica Flex con el Femto-LASIK lo realizó Marcus Ang y colaboradores²⁸² en 2012, empleando el LFS VisuMax®. El estudio se realizó en ojos de conejo y la PIO se midió en cavidad vítrea. Obtuvieron valores de incremento de PIO sobre la basal de 27 mmHg para Flex y 26 mmHg para el *flap* en Femto-LASIK, sin especificar la fase de corte. Estos valores tan bajos pudieran deberse al incremento en la frecuencia de repetición de los pulsos de 200 KHz a 500 KHz, disminuyendo teóricamente el tiempo quirúrgico y este a su vez la PIO necesaria para la creación del *flap*.

W. Chen y colaboradores²⁸³ en 2018 midieron la PIO real que se generaba cuando se realizaba un lentículo de -2.00 D y -6.00 D de miopía con el LFS VisuMax®. En ambas ametropías, realizando la técnica SMILE, obtuvieron resultados entre 84 y 89 mmHg en la fase de succión y entre 74 y 76 mmHg en la fase de corte respectivamente.

Como hemos podido observar, existe una gran variabilidad en los resultados debido a las diferentes metodologías de estudio. La mayoría de los estudios se han realizado con ojos de cerdo recién enucleados porque presentan mayores similitudes anatómicas con los ojos humanos; otros pocos estudios se han realizado en ojos de cadáveres humanos, pero la obtención de ojos humanos presentan limitaciones éticas y además su uso se prioriza para tratamientos médicos. Otros estudios han sido realizados en ojos de conejos, aunque estos presentan la desventaja de que son más pequeños que los ojos humanos. Otra diferencia

en la metodología es que en gran parte de los estudios se ha medido la PIO en cavidad vítrea, por la facilidad que esto supone en la realización del experimento y en la manipulación del ojo quirúrgicamente. Este hecho hace que aumente la variabilidad de los resultados cuando comparamos los valores con los obtenidos en cámara anterior, por lo que se hace imposible la comparación directa entre estudios. Tampoco nos podemos olvidar de la forma en la que se genera el vacío para la sujeción del ojo y el tipo de cono de aplanación que usa cada LFS, ya que cada plataforma de LFS posee características únicas. Por tanto, se hace necesaria la implementación de una metodología estándar para la comparación y valoración de las PIO en los procesos de creación de un *flap* durante la cirugía refractiva.

1.3.2 Influencia de la PIO en la morfología del *flap*

Parte del éxito de la cirugía Femto-LASIK viene dado por la morfología y espesor regular del *flap* que es capaz de realizar el LFS ²⁸⁴. Esta morfología va a depender directamente de dos factores fundamentales: del incremento de la PIO que se genera en el ojo mediante el anillo de succión y de la forma curva o plana que tenga el cono de aplanación. Una consecuencia directa de este hecho es que obtener *flaps* más delgados de lo esperado pueden generar astigmatismos irregulares ²⁸⁵ y *haze* ²⁸⁶ y obtener *flaps* más gruesos de lo previsto pueden comprometer la biomecánica corneal aumentando el riesgo de generar ectasia corneal ²⁸⁷ (por incremento del PTA) o hipocorrección refractiva ²⁸⁸.

En un estudio reciente en 2020 de A. Parafita-Fernández y colaboradores ²⁸⁹ midieron el espesor central del *flap*, el espesor medio total del *flap* y la regularidad del *flap* mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) de segmento anterior a las 24 horas, semana, mes y a los tres meses de la cirugía. Para ello emplearon el LFS FS200® de cono plano de

Alcon. Obtuvieron valores levemente más gruesos de *flap* que el objetivo (110 μm): a los 3 meses el espesor medio del *flap* era de $+12.2 \pm 8.1 \mu\text{m}$. En otro estudio del mismo grupo de autores ²⁹⁰ emplearon el LFS iFS[®] 150 KHz de cono plano y el LFS dual LenSx[®] de cono curvo de Alcon. Obtuvieron mejores resultados en el espesor de *flap* con el iFS[®] 150 KHz a los 3 meses ($+6.5 \pm 5.6 \mu\text{m}$) que con el LenSx[®] ($+17.2 \pm 9.0 \mu\text{m}$), siendo todas las diferencias encontradas entre las medidas estadísticamente significativas. Los autores sugieren que el LFS LenSx[®], al no tener anillo de succión y al tener el cono curvo realiza peores *flaps*.

En otro artículo reciente en 2018 de M. García-González y colaboradores ²⁹¹ midieron el espesor del *flap* entre el LFS IntraLase[®] 60 KHz de cono plano y el LFS dual Victus[®] de cono curvo de B&L con una OCT de segmento anterior. A los 3 meses de la cirugía, los datos de la desviación estándar (DE) y homogeneidad (o rango) del *flap* fueron significativamente mejores con el LFS de cono plano (IntraLase[®] 60 KHz). Además, estos autores estudiaron otros parámetros como la AVSC en lejos, el EE, la eficacia, la seguridad y la predictibilidad entre ambos láseres, siendo el IntraLase[®] 60 KHz de cono plano el que obtuvo mejores resultados. Los autores sugieren en su trabajo que estos resultados refractivos fueron mejores por la mejor regularidad del *flap* obtenida con el LFS de cono plano.

Es sabido que el grosor del *flap* juega un papel fundamental en la eficacia, seguridad y predictibilidad del LASIK ²⁸⁴, por ello los autores van más allá y justifican los resultados a la influencia del tipo de cono aplanación utilizado, siendo más fácil crear un *flap* paralelo cuando la córnea está totalmente aplanada con el cono plano que cuando es mínimamente aplanada con el cono curvo. Esta curvatura del cono, además es única y

debe adaptarse a todas las córneas, independientemente de la queratometría que tenga, y eso hace que la compresión corneal en córneas muy curvas pueda hacerse de forma irregular creando así *flaps* menos homogéneos en cuanto a su espesor.

En un meta-análisis ²²⁶ publicado en 2016, el LFS IntraLase[®] de 60 KHz de cono plano presenta una media en la diferencia entre el *flap* obtenido y el *flap* objetivo de 0.6 μm más grueso. Para el Femto LDV[®] (Ziemer) de cono plano la diferencia media es de 5.3 μm más fino; para el VisuMax[®] de cono curvo la diferencia media es de 10.6 μm más grueso y para el FS200[®] (Alcon) es de tan solo 0.03 μm más grueso. Estos valores medios están obtenidos con diferentes dispositivos de medida para un mismo LFS, sin embargo, evaluando los datos de cada estudio existen diferencias sustanciales. Se sabe que los resultados obtenidos con el método de la sustracción pudieran estar influenciados por la hidratación corneal ²⁹² y que los resultados obtenidos con paquimetría ultrasónica, pueden presentar gran variabilidad durante el día e incluso entre examinadores ²⁹³. Se ha descrito que los resultados obtenidos mediante OCT de segmento anterior de dominio espectral parecen ser los que proveen de medidas más consistentes por su mayor grado de resolución y repetibilidad ²⁹⁴.

Todos los LFS comerciales disponibles poseen características propias que los hacen diferentes, como por ejemplo los niveles de energía (μJ alta o nJ baja), las frecuencias de pulso (altas o bajas), los diferentes niveles de succión (alta, baja o media), los diferentes patrones de disparo (espiral u horizontal) y las diferentes interfaz (cono plano o cono curvo). Por esta razón, una cuestión importante que debe aclararse es si estas características propias de los LFS podrían ser clínicamente relevantes a la hora de crear un *flap* homogéneo.

1.4 IMPACTO DE LA CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL EN LA RETINA

Tradicionalmente, se ha afirmado que la cirugía LASIK podría generar diferentes complicaciones a nivel del segmento posterior. Esto puede ser debido a que el anillo de succión comprime de manera circunferencial la región esclero-corneal al realizar el vacío²⁹⁵, por lo que las estructuras que se encuentran por delante (iris y cristalino) y por detrás (retina y cabeza del nervio óptico) del anillo de succión podrían verse afectadas por este incremento súbito de la PIO²⁹⁶⁻²⁹⁹. Además, durante el procedimiento quirúrgico el ojo se encuentra con unos valores de PIO superiores a la presión sistólica de la arteria central de la retina impidiendo que la sangre sea capaz de entrar en la retina, haciendo que el paciente perciba el fenómeno conocido como pérdida transitoria de la visión o *blackout*. Concretamente, el 90% de los pacientes sometidos a LASIK mecánico y el 61% sometidos a Femto-LASIK con IntraLase® experimentan este fenómeno de *blackout*³⁰⁰.

Estos incrementos agudos y transitorios de PIO así como la deformación del globo ocular al realizar la succión han propiciado estudios donde se aborde la posible incidencia del desprendimiento de retina (DR) tras una cirugía refractiva LASIK³⁰¹⁻³⁰⁴. J. M. Ruiz-Moreno y colaboradores³⁰¹ en el año 1999 revisaron 1.554 ojos sometidos a LASIK con un seguimiento de 30.34 ± 10.27 meses y encontraron una incidencia de DR de un 0.45%. Cabe recordar que el porcentaje de DR regmatógeno en la población miope es del 2.2%³⁰⁵, un porcentaje más elevado que el que pudiera ser el DR por la cirugía LASIK, lo que descarta esta asociación entre ambas entidades. Además del DR, la cirugía LASIK también se ha asociado a otras patologías retinianas, como son: la disminución de AV en pacientes con mancha de Fuchs previa a la cirugía^{188,306}, hemorragias maculares³⁰⁷⁻³¹¹, desarrollo de membranas neovasculares (MNVC)^{297,299,312}, agujeros maculares^{313,314}, reactivación de lesiones pigmentadas originadas por toxoplasmosis^{315,316}, coroidopatía

serosa central (CSC) ³¹⁷⁻³²⁰, desprendimiento de vítreo posterior (DVP) ³²¹⁻³²⁴ y oclusiones vasculares de la retina ³²⁵⁻³²⁸.

Todas estas publicaciones tienen en común que son reportes de casos aislados y que se han asociado al incremento brusco de PIO que genera la cirugía LASIK con los primeros modelos de LFS. En cambio, poco se sabe del incremento de PIO que generan los nuevos LFS. Es por ello que se hace de vital importancia estudiar los incrementos de PIO con la nueva generación de LFS que hay disponibles en el mercado y sus posibles efectos en el segmento posterior del ojo.

1.4.1 Espesor de la CFNR tras la cirugía Femto-LASIK

En el campo de la cirugía refractiva corneal se ha estudiado levemente los posibles efectos que pudiera tener en el nervio óptico el incremento brusco de PIO que se genera en las diferentes fases de la cirugía LASIK. De hecho, el incremento de PIO en la creación del *flap* con MKT ha sido relacionado con lesiones isquémicas agudas del nervio óptico y con defectos en el campo visual, pero siempre de manera puntual y aislada en forma de reporte de casos clínicos ³²⁹⁻³³³. Además, la evidencia experimental nos muestra que los incrementos agudos de PIO podrían producir ciertos cambios morfológicos en la cabeza del nervio óptico, comprometiendo la homeostasis de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) ³³⁴. Sin embargo, el campo que más ha sido estudiado ha sido el efecto que tiene el incremento de PIO durante la creación del *flap* en la CFNR. Para ello, los principales métodos para el estudio cuantitativo del espesor de la CFNR han sido: los basados en polarimetría láser confocal de barrido (SLP) ³³⁵⁻³³⁸, los basados en topografía láser confocal de barrido (SLT) ^{339,340} y los basados en OCT. Aunque actualmente y

debido a su excelente capacidad para evaluar el espesor de la CFNR, la OCT es el instrumento de medida más empleado en el análisis de la CFNR ³⁴¹⁻³⁴³.

Algunos trabajos que evalúan el espesor de la CFNR mediante OCT de dominio de tiempo (TD-OCT) tras realizar un LASIK miópico no han encontrado adelgazamiento de esta capa ³⁴⁴⁻³⁴⁸. Sin embargo, otros estudios si han mostrado adelgazamiento del espesor de la CFNR medido con una TD-OCT ³⁴⁹⁻³⁵³ y sugieren que los resultados pudieran estar influenciados por el error refractivo o por la longitud axial del ojo, ya que los ojos miopes presentan retinas más delgadas y a su vez una CFNR más delgadas. Debido a estas discrepancias en cuanto al espesor de la CFNR con TD-OCT y al avance tecnológico en esta materia, se han desarrollado nuevos dispositivos de OCT de dominio espectral (SD-OCT) con mayor capacidad de resolución axial y mayor velocidad de escaneo ³⁵⁴. Este hecho ha propiciado que la SD-OCT haya desbancado progresivamente a la TD-OCT.

Así, en la literatura científica solo encontramos tres estudios ³⁵⁵⁻³⁵⁷ que evalúan el espesor de la CFNR con SD-OCT tras Femto-LASIK. En estos trabajos se estudian únicamente 3 modelos de LFS (iFS[®] 150 KHz ³⁵⁵, VisuMax[®] ³⁵⁶ y Femto LDV[®] ³⁵⁷). Concretamente, M. Hosny y colaboradores ³⁵⁵ emplean el iFS[®] 150 KHz (de cono plano) y analizan solo el efecto de este LFS antes y al mes de la cirugía. Estos autores no encuentran cambios estadísticamente significativos en la CFNR, pero hay que recordar que hasta la fecha no se conoce el incremento de PIO que genera el iFS[®] 150 KHz, por lo que extraer la conclusión general de que los LFS no afectan a la CFNR ha de tomarse con cautela. Además, solo analizan los efectos a un mes de seguimiento. En cambio, J. Zhang y colaboradores ^{356,357} sí analizan los cambios en la CFNR a más largo plazo (6-12 meses), pero para ello emplean dos LFS de conos curvos (VisuMax[®] ³⁵⁶ y Femto LDV[®] ³⁵⁷) que

como sabemos, no inducen teóricamente un incremento de PIO tan notable (VisuMax[®] 275,282,283 y Femto LDV[®] 221,276) en comparación a los LFS de cono plano. Como era de esperar, al emplear estos LFS de incremento de PIO bajos, no encuentran cambios estadísticamente significativos en la CFNR. Por lo que queda claro, que poco se sabe del efecto que pudieran tener los LFS que generan incrementos de PIO altos sobre la CFNR tras cirugía Femto-LASIK.

Como sabemos, la CFNR ha sido diana habitual de estudio mediante OCT y un hecho que no se puede pasar por alto es que las comparaciones entre los diferentes sistemas comerciales de SD-OCT muestran que las medidas no son intercambiables³⁵⁸⁻³⁶⁰. Según estos autores esto se debe a posibles fallos en el procesamiento de la señal, en la diferente segmentación de las imágenes y por tener diferentes bases de datos normalizados. Por tanto, a día de hoy, parece recomendable no comparar los datos de espesores de CFNR entre diferentes dispositivos, lo que hace más complicado generar cierta evidencia científica respecto a la influencia o no que pudiera tener el incremento de la PIO en la CFNR tras una cirugía Femto-LASIK.

1.4.2 Células ganglionares de la retina y cirugía Femto-LASIK

Como hemos visto, la OCT provee de información anatómica y cuantitativa de la retina. Esta información es importante en el seguimiento y tratamiento de diferentes patologías. Sin embargo, la OCT no es capaz de dar una información funcional de las células de la retina, ya que esto solo lo proporcionan los dispositivos basados en la electroretinografía (ERG). Los electroretinogramas han servido como método de diagnóstico de una amplia gama de patologías de la retina ya que la ERG refleja la actividad eléctrica de la retina externa (principalmente de las células bipolares y de los fotorreceptores)³⁶¹.

Existen tres tipos de ERG³⁶²: los de campo amplio, los multifocales y los de patrón. Entre los diferentes tipos de ERG, el de patrón o pERG es el que está especialmente enfocada al estudio funcional de las células ganglionares de la retina (CGR), ya que analiza la señal eléctrica originada en las capas más internas de la retina. Algunos estudios realizados con ERG en pacientes con glaucoma muestran resultados normales, mientras que con los dispositivos pERG presentan resultados alterados³⁶³⁻³⁶⁵. Incluso en pacientes con hipertensión ocular donde no existe alteraciones en el campo visual (CV) y en la OCT, el pERG ha mostrado disminución en la función eléctrica de las CGR³⁶⁶⁻³⁶⁹.

El pERG permite medir la amplitud en μ Voltio (μ V) y la latencia o fase (unidades de medida: π radian) de las CGR a lo largo del tiempo ante un estímulo dado. Los primeros pERG presentaban franjas horizontales blancas y negras con una frecuencia temporal de 3 ciclos/segundo con una luminancia constante. Esto da como resultado una onda (figura 17) donde el pico N95 representa la respuesta de las CGR³⁷⁰ y la amplitud de los picos P50 y N95 se ven alteradas en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma³⁷¹.

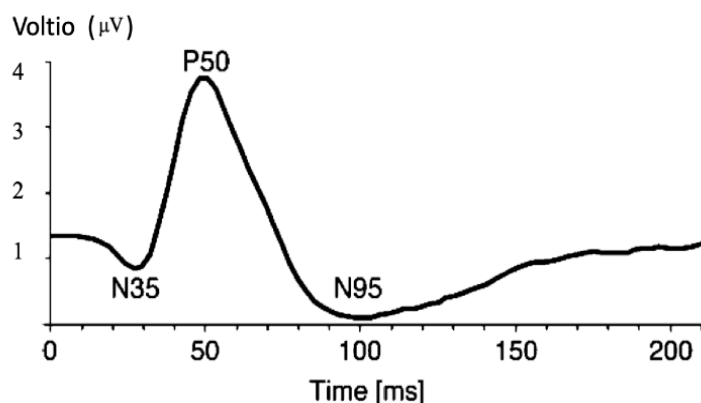


Figura 17³⁷². Resultado normal de un clásico pERG. Consiste en un pequeño pico negativo inicial a 35 milisegundos, (N35), al que sigue a 45-60 ms un pico positivo mucho más grande (P50). Este pico positivo es seguido por un pico negativo más grande a 90-100 milisegundos (N95). La amplitud normal de la P50 está entre 2-4 μ V.

La aplicación clínica diaria de los pERG clásicos o *Transient* (3 ciclos/segundo) resultaba limitada por su complejidad a la hora de realizarla (colocación de electrodos en córnea, adaptación a la oscuridad, etc.), consumiendo mucho tiempo y presentando unos resultados complicados en su comprensión, entre otros motivos por la falta de una base de datos normalizada ³⁷³. Es por ello que V. Porciatti y colaboradores ³⁷⁴ optimizaron el sistema clásico de pERG creando un pERG enfocado al glaucoma. Consiste en una estimulación de franjas blancas y horizontales con una frecuencia temporal de 16 ciclos por segundo, dando como resultado una onda sinusoidal. Esta optimización conocido como PERGLA o *Steady-State pERG* maximiza la respuesta de las CGR y ha demostrado tener mayor repetitividad, reproducibilidad y especificidad comparado con los clásicos pERG ³⁷⁵⁻³⁷⁸. Estos dispositivos con protocolo PERGLA se diferencian del clásico pERG en que los electrodos se colocan por debajo del párpado inferior en lugar de en la córnea (para mejorar el confort del paciente y facilitar la adquisición de la prueba). Además incorpora una base de datos normalizada facilitando la interpretación de los resultados y utiliza una transformada de Fourier para la reducción de la señal/ruido (SNR) ^{372,374,379,380}.

Varios estudios se han enfocado en evaluar la respuesta eléctrica de las CGR ante diferentes situaciones de estrés. En este sentido, V. Porciatti y Lori M. Ventura ^{381,382} midieron el pERG mediante el protocolo PERGLA antes y durante la inclinación de la cabeza -10° en decúbito supino. En ambos estudios reportaron valores disminuidos estadísticamente significativos en la amplitud y en la fase del pERG. Durante la prueba, la PIO aumentó significativamente ($p < 0.001$) en todos los grupos (control, sospechosos de tener glaucoma y glaucoma incipiente) aproximadamente en la misma medida ($\sim 20\%$). La amplitud del pERG no cambió en el grupo control pero disminuyó significativamente ($p < 0.001$) en los pacientes (sospechosos de glaucoma -25% y glaucoma incipiente -

23%). La fase también disminuyó en el grupo control (-1.6%, $p = 0.04$) pero más en los pacientes con sospecha de glaucoma -2.7% ($p < 0.001$) y con glaucomas incipientes -6.0% ($p < 0.001$). Concluyen que el test de estrés de la cabeza inclinada puede ayudar a saber qué pacientes son susceptibles de tener una función anómala de las CGR.

G. Gameiro y colaboradores ³⁸³ estudiaron la respuesta eléctrica de las CGR mediante el “test de beber agua”. Incluyeron 16 pacientes sanos a los que les hicieron ingerir 1 litro de agua en 5 minutos. Midieron el pERG mediante el protocolo PERGLA antes y cada 15 minutos durante 1 hora. Reportaron una disminución de la latencia a los 15 minutos que fue recuperándose lentamente hasta los 60 minutos ($p < 0.02$). También hicieron lo propio A. La Mancusa y colaboradores ³⁸⁴ con el “test de presión en frío” donde objetivaron mediante protocolo PERGLA una disminución de la función eléctrica de las CGR ($p < 0.05$) en los pacientes con glaucoma en comparación con los pacientes controles cuando los pacientes eran sometidos a un cambio de temperatura (frío). También objetivaron un aumento de presión arterial sistólica y diastólica durante el test de presión en frío ($p < 0.001$) y una disminución después de la prueba ($p < 0.001$).

Todas estas situaciones de estrés han puesto de manifiesto la existencia de una adaptación de la función eléctrica de las CGR, pero esta no es la única. Se ha visto que las CGR son capaces de presentar un leve incremento en la amplitud del pERG después de iniciar un tratamiento tópico o quirúrgico ³⁸⁵⁻³⁸⁸, confirmando la existencia de una posible recuperación eléctrica de las mismas. Debido a estas características y a que los axones de las CGR conforman la CFNR, se sugiere que las alteraciones funcionales preceden al daño estructural ³⁸⁹. En este sentido, el espesor de la CFNR se ve afectada cuando existe una disfunción de un 5% de las CGR; mientras que para detectar una pérdida del campo

visual se requiere la muerte de un 30% de CGR y hasta un 40% para que afecte a la AV^{390,391}. Es por ello que identificar las CGR no-funcionales es de vital importancia para poder iniciar tratamientos lo antes posible y retrasar la muerte celular sin llegar a esperar al inicio del adelgazamiento de la CFNR.

Por tanto, existe una evidencia científica suficiente para apoyar el uso del pERG e implementar estos nuevos dispositivos con el protocolo PERGLA en la práctica clínica diaria. Sin embargo, a día de hoy no existe ningún trabajo publicado que evalúe la función eléctrica de las CGR ante una situación de estrés como pudiera ser el incremento agudo de la PIO durante la realización de un *flap* corneal en la cirugía Femto-LASIK, por lo que no se conoce el impacto real que pudiera tener este incremento en las CGR durante la cirugía Femto-LASIK.

2. JUSTIFICACIÓN

Durante la cirugía Femto-LASIK, primero se crea un *flap* corneal y posteriormente se realiza la ablación en el lecho estromal con el láser excimer. Para la creación del *flap* existen diferentes láseres de femtosegundo disponibles en el mercado con diferentes características que los definen: diferentes niveles de energía (algunos láseres trabajan con alta energía - μ J- mientras que otros trabajan con bajos niveles de energía -nJ-), diferentes frecuencias de pulso (altas o bajas), diferentes patrones de disparo (espiral u horizontal), diferentes niveles de succión (alta, media o baja) para la sujeción del ojo con diferentes tipo de conos de aplanación (plano o curvo) generando teóricamente diferentes niveles de PIO durante el procedimiento. De todas estas características, probablemente las que más influya en la morfología del *flap* es la PIO inducida durante la succión-aplanación del ojo y el tipo de cono empleado. Teóricamente, los láseres de femtosegundo con conos de aplanación planos inducen una mayor elevación de la PIO durante la creación del *flap* que los láseres con conos de aplanación curvos pero a día de hoy no se conoce exactamente el comportamiento de la PIO durante la cirugía LASIK empleando diferentes modelos de láseres de femtosegundo y con diferentes diseños. Por tanto, en el primer experimento quisimos estudiar en detalle los niveles de PIO que inducen diferentes plataformas de láser de femtosegundo en la cirugía LASIK, para conocer en profundidad sus posibles efectos sobre el ojo.

No se conocen bien los posibles efectos negativos que podría tener el incremento súbito de la PIO sobre el nervio óptico en la cirugía Femto-LASIK. De hecho, en la literatura científica encontramos solo tres artículos de investigación que ahonden en la posible afectación de la capa de fibras nerviosas tras una cirugía Femto-LASIK, empleando una tecnología de imagen moderna (tomografía de coherencia óptica de dominio espectral). En estos trabajos, solo se estudian 3 modelos de láser de femtosegundo (de los cuales,

solo se sabe el incremento de presión intraocular de dos). Además, estos estudios emplean diferente metodología entre sí (tanto en seguimiento, como en el tipo de tomógrafo empleado). Debemos tener en cuenta que las comparaciones entre los diferentes tomógrafos muestran que las medidas no son intercambiables, por lo que no se pueden relacionar entre sí y sacar conclusiones. Teniendo en cuenta estas diferencias, queda claro que poco se sabe del efecto que pudieran tener los nuevos dispositivos de láser de femtosegundo sobre la capa de fibras nerviosas de la retina. Por lo que, para el segundo experimento nos propusimos conocer si la capa de fibras nerviosas de la retina se ve afectada cuando se emplea el láser de femtosegundo IntraLase[®], que según nuestra experiencia, es el láser que más incrementa la PIO durante la creación de un *flap* corneal en la cirugía Femto-LASIK.

Como hemos visto hasta ahora, la tomografía de coherencia óptica aporta información anatómica y cuantitativa de la retina, información importante en el seguimiento y tratamiento de las diferentes patologías. Sin embargo, esta no es capaz de dar información funcional de las células de la retina. Concretamente el pERG es el que está especialmente enfocado al estudio funcional de las células ganglionares de la retina, analizando la señal eléctrica originada en las sus capas internas. Estos dispositivos han sido ampliamente utilizados en el estudio de diferentes patologías retinianas, sin embargo a día de hoy no existe ningún trabajo que evalúe la función eléctrica de las células ganglionares de la retina tras el incremento agudo de la PIO en el contexto de la cirugía refractiva Femto-LASIK, por lo que en nuestro tercer y último experimento analizamos la función eléctrica de las células ganglionares de la retina después de realizar una cirugía Femto-LASIK empleando el láser de femtosegundo IntraLase[®], que como acabamos de comentar, es el que más incrementa la PIO durante este procedimiento quirúrgico.

3. HIPÓTESIS

1. Los láseres de femtosegundo que emplean conos de aplanación plano, incrementan más la presión intraocular durante la cirugía de Femto-LASIK que los láseres de femtosegundo que emplean conos de aplanación curvo.
2. El espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina medida mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral podría verse afectada por el incremento súbito de la presión intraocular que induce el láser de femtosegundo durante la cirugía Femto-LASIK.
3. La función eléctrica de las células ganglionares de la retina medida mediante electroretinografía en patrón podría verse afectada por el incremento súbito de la presión intraocular que induce el láser de femtosegundo durante la cirugía Femto-LASIK.

4. OBJETIVOS

1. Registrar mediante manometría invasiva con canulación directa en cámara anterior y utilizando ojos de cerdo recién enucleados como plataforma experimental, los cambios de presión intraocular inducidos en tiempo real durante la cirugía Femto-LASIK en tres fases: fase basal (previa a la cirugía), fase de succión y fijación del ojo y fase de aplanación y corte del *flap*; y comparar los valores de PIO obtenidos con cuatro láseres de femtosegundo que tienen diseños diferentes.
2. Evaluar los posibles cambios en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en una muestra de pacientes sometidos a cirugía de Femto-LASIK para la corrección de su defecto refractivo.
3. Evaluar la integridad funcional, midiendo la función eléctrica de las células ganglionares de la retina, mediante electroretinografía en patrón en una muestra de pacientes operados de cirugía Femto-LASIK para la corrección de su defecto refractivo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 ESTUDIO EXPERIMENTAL 1: MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN *FLAP* CORNEAL MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES

5.1.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio experimental *ex vivo* en un modelo animal con ojos porcinos recién enucleados y empleando una metodología previamente validada ¹⁷⁹. El estudio se realizó de acuerdo a la declaración de la asociación ARVO (*Association for Research in Vision and Ophthalmology*) para el uso de animales en investigación oftálmica y de la visión.

Se utilizaron cuatro plataformas de LFS (el iFS[®] 150 KHz de la familia IntraLase[®], el FS200[®] de los laboratorios Alcon, el Victus[®] de Bausch & Lomb y el LenSx[®] de los laboratorios Alcon) para la creación del *flap* corneal. Los datos técnicos de cada LFS se describirán más adelante. Un mismo cirujano refractivo experimentado (M. G-G.) realizó todos los procedimientos quirúrgicos.

Las medidas de PIO se registraron cada 5 segundos desde el inicio de la cirugía, durante todo el proceso quirúrgico de creación del *flap* y hasta su finalización. También se registró el tiempo quirúrgico total empleado. De esta manera obtuvimos las medidas de PIO durante las 3 fases de la cirugía: PIO basal o previa al inicio de la cirugía; PIO tras la colocación del anillo de succión (fase de succión); y PIO durante la aplanación y creación del *flap* corneal (fase de corte).

5.1.2 Preparación de las muestras

Se emplearon ojos de cerdo recién enucleados (24-48 horas antes del inicio del experimento) y sin daños anatómicos verificados en lámpara de hendidura. Previo al inicio del experimento, a todos los ojos se les inyectó en cámara vítrea a través del nervio óptico (figura 18), una solución glucosada al 0.5% por medio de una aguja de calibre 27G, tal y como previamente describieron N. Kasetsuwan y colaboradores²⁷⁰. El objetivo era mantener el ojo con una PIO basal controlada entre 15 y 25 mmHg, PIO que se verificó con un tonómetro de aplanación Perkins (Clement Clarke®, Essex, Reino Unido). Tras la inyección, se procedió al sellado de la incisión con pegamento de cianocrilato para mantener el ojo presurizado en todo momento y evitar cualquier fuga. Posteriormente, los ojos se colocaron en un soporte específico para la realización del procedimiento quirúrgico.

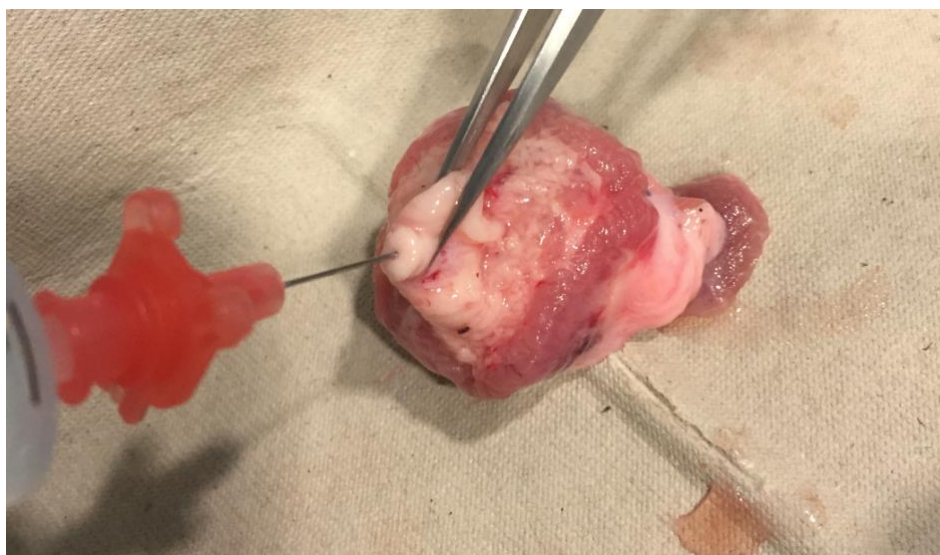


Figura 18. Presurización del ojo con una solución glucosada al 0.5% inyectada a través del nervio óptico.

5.1.3 Técnica de medida de la PIO

Registramos la PIO con el mismo método validado y descrito por J. L. Hernández-Verdejo y colaboradores ¹⁷⁹. La PIO se midió en cámara anterior (figura 19) usando una cánula de calibre 27G (Set REF 387412 Valu-Set BD Biosciences®, Hull, Reino Unido) que se insertó a través del limbo esclerocorneal, de tal manera que el anillo de succión pudiera aplicarse sobre la esclera sin tocar la aguja.

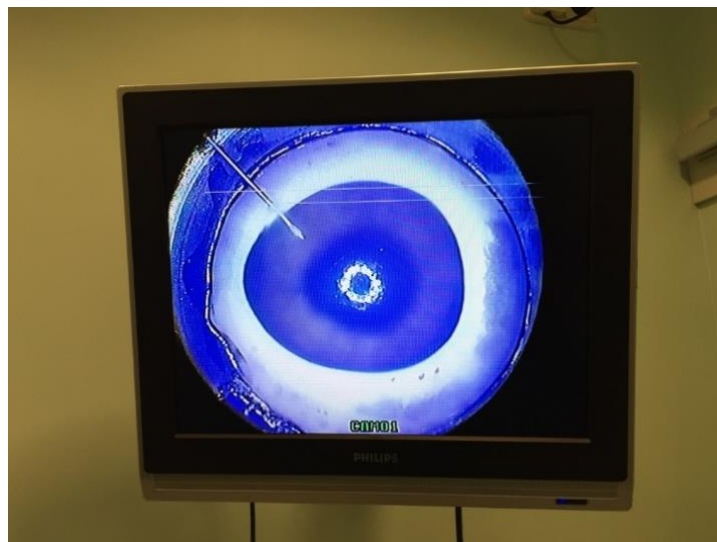


Figura 19. Imagen de la cánula en cámara anterior.

Las medidas de PIO se obtuvieron con un transductor de presión sanguínea reutilizable (MLT0380 Transductor de BP reutilizable, Power Laboratory®; AD Instruments, Racine, WI, EE. UU.). El transductor es un sensor externo de presión vascular que se conectó (en nuestro experimento, a la cámara anterior) a través de un tubo de silicona al catéter. Este a su vez estaba lleno de solución salina. Para garantizar un sellado hermético del sistema (el purgado de todo el aire y la calibración), el transductor se preparó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Antes de comenzar el procedimiento, se verificó que el transductor registraba correctamente la PIO.

Durante el procedimiento, la PIO se registró de forma continua con un amplificador de señal (ML110 Bridge Amplifier; AD Instruments®, Castle Hill, Australia) que estaba conectado a su vez al transductor. El amplificador mostraba la PIO existente desde el momento de inserción de la cánula en cámara anterior (PIO basal), durante la aplicación del anillo de succión (fase de succión) y durante todo el proceso de creación del *flap* (fase de corte). Tras finalizar el procedimiento, el nivel de PIO tenía que ser de al menos 10 mmHg para descartar cualquier fuga sustancial de líquido del ojo durante el experimento (figura 20).



Figura 20. Representación del sistema de medida con el transductor, el amplificador, la columna de agua y el soporte de colocación del ojo (cara humana).

5.1.4 Datos técnicos de los cuatro LFS empleados:

5.1.4.1 iFS® 150 KHz (Abbott Medical Optics, Inc. Santa Ana, CA, EE. UU.)

El primer LFS incluido en este estudio es el IntraLase iFS® 150 KHz (figura 21) que es la evolución del IntraLase® 60 KHz, considerado el patrón de oro o *gold standard* por ser el LFS sobre el que hay más estudios publicados en la literatura científica, y con el que se comparan otros LFS que se han ido desarrollando posteriormente. El IntraLase iFS® 150 KHz solo realiza procedimientos quirúrgicos corneales (*flap* de LASIK, túneles para la inserción de anillos intraestromales, queratoplastias) y para ello emplea un cono de aplanación plano y un anillo de succión independientes. En cuanto a la realización del *flap*, el iFS® 150 kHz emplea los siguientes parámetros preestablecidos por el fabricante: patrón de tallado lineal, un nivel de energía de 0.80 μ J, un tamaño de *spot* menor de 3 μ m, una separación entre *spots* de 6 μ m, grosor de *flap* recomendado de 110 μ m y un diámetro de *flap* de 9.0 mm.

El anillo de succión presenta un diámetro externo de 21mm y un diámetro interno de 12 mm. Para generar la succión el IntraLase iFS® 150 KHz emplea una jeringa con un émbolo y un muelle. El otro lado de la jeringa está conectado al anillo de succión mediante un tubo de silicona. Cuando el muelle se relaja hasta su posición de reposo tras haber sido comprimido por el émbolo, por el otro extremo del sistema (en el anillo de succión) se genera un vacío, quedando el ojo firmemente sujetado. Por tanto, podemos decir que el IntraLase iFS® 150 KHz emplea un método de succión manual. Posteriormente, el cono de aplanación (en este caso plano) se coloca en el láser y mediante una palanca de mando el cirujano acopla el cono de aplanación dentro del anillo de succión que sujeta

firmemente el ojo, hasta conseguir un aplanamiento homogéneo de la córnea (*docking*).

Una vez acoplado el cono de aplanación, comienza la fase de corte o creación del *flap*.



Figura 21. LFS iFS[®] 150 KHz (derecha); cono de aplanación plano y anillo de succión acoplado a una jeringa (arriba y a la izquierda); acoplamiento del cono en el interior del anillo de succión (abajo y a la izquierda). Cortesía del Dr. A. Parafita Fernández.

5.1.4.2 WaveLight FS200[®] (Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, Tx, EE. UU.)

El LFS FS200[®] al igual que el IntraLase iFS[®] 150 KHz realiza únicamente procedimientos quirúrgicos corneales. Es un LFS que se compone de un cono de aplanación plano y un anillo de succión independientes. Para realizar el *flap*, el FS200[®] emplea los siguientes parámetros: un patrón de tallado lineal, con un nivel de energía de 0.80 μ J, un tamaño de *spot* menor de 5 μ m, una separación entre *spots* de 8 μ m, grosor de *flap* recomendado de 120 μ m y un diámetro de *flap* de 9.0 mm.

El anillo de succión presenta un diámetro externo de 18 mm y un diámetro interno de 13 mm. Para generar la succión, este láser emplea un mecanismo llamado *Advanced Suction Technology* o AST. Esto significa que el vacío o la succión se realiza de forma automática (ya que el anillo de succión está directamente conectado al LFS), a diferencia del LFS iFS® 150 KHz donde la succión se hace de manera manual con ayuda de una jeringa (figura 22).



Figura 22. LFS FS200® (a la derecha); cono de aplanación y anillo de succión con su tubo de conexión al láser (arriba a la izquierda); acoplamiento del cono en el interior del anillo de succión (abajo a la izquierda). Cortesía del Dr. A. Parafita Fernández y de Clínica Rementería.

5.1.4.3 Victus® (Bausch&Lomb, Inc. Rochester, EE. UU.)

Se trata de un LFS dual que permite su uso tanto para cirugía corneal como para la cirugía de catarata o FLACS (acrónimo en inglés, *Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery*). Es un LFS que se compone de un cono curvo y un anillo de succión independientes. Para realizar el *flap*, el LFS Victus® emplea los siguientes parámetros: un patrón de tallado en espiral, con un nivel de energía de $0.78 \mu\text{J}$, un tamaño de *spot* menor de $2 \mu\text{m}$, una separación entre *spots* de $5.9 \mu\text{m}$, grosor de *flap* recomendado de $110 \mu\text{m}$ y un diámetro de *flap* de 9.0 mm .

El anillo de succión presenta un diámetro externo de 21 mm y un diámetro interno de 14 mm . Para generar la succión, el LFS Victus® emplea una bomba de succión automática externa con control de vacío dentro del propio *hardware* del láser. El anillo de succión está conectado al LFS mediante un tubo de silicona. Una vez generada la succión, se procede al *docking* del sistema con el cono de aplanación curvo y con la córnea (figura 23).

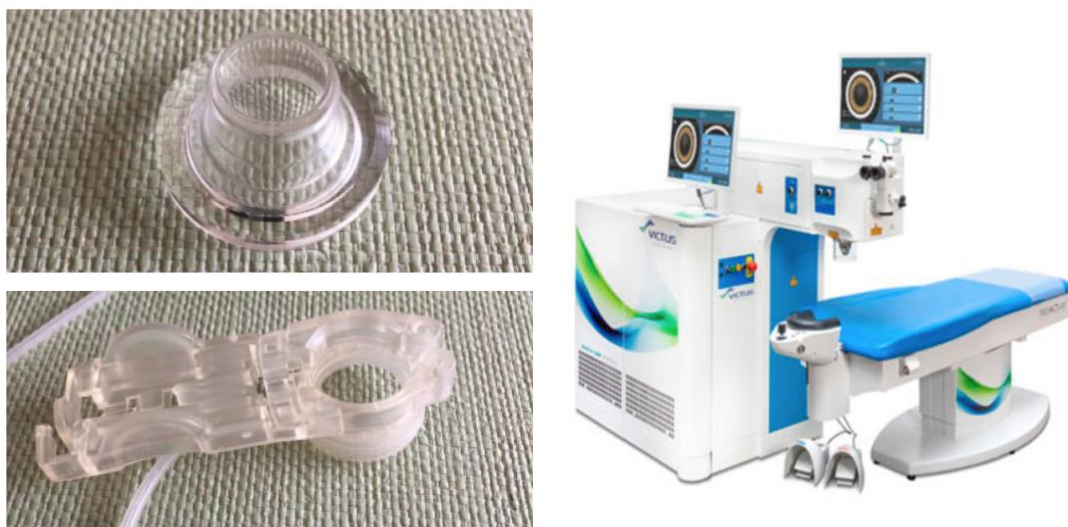


Figura 23. LFS Victus® (a la derecha); cono de aplanación curvo (arriba a la izquierda); anillo de succión con su tubo de conexión al láser (abajo a la izquierda).

5.1.4.4 LenSx[®] (Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, Tx, EE. UU.)

Se trata de un LFS dual que permite su uso tanto para cirugía corneal como para FLACS. Para realizar el *flap*, el LenSx[®] emplea los siguientes parámetros: un patrón de tallado lineal, con un nivel de energía de 0.90 μJ , un tamaño de *spot* menor de 5 μm , una separación entre *spots* de 7 μm , grosor de *flap* recomendado de 110 μm y un diámetro de *flap* de 9.0 mm. El cono de aplanación es curvo y presenta un diámetro externo de 19 mm y un diámetro interno de 12 mm (figura 24).

El LFS LenSx[®] genera el vacío como lo hace el LFS Victus[®], es decir, mediante una bomba de succión automática externa con control de vacío dentro del propio *hardware* del láser. La característica de este LFS es que no emplea un anillo de succión independiente del cono de aplanación, ya que la succión se genera en el propio cono curvo cuando este contacta con la córnea.

A la hora de realizar el *flap*, el LenSx[®] a priori no aplanar la córnea con el cono de aplanación como sí lo hace el cono plano del iFS[®] 150 KHz o el FS200[®], sino que se acopla a la superficie convexa de la córnea (habitualmente ayudándose de una LC especial, denominada SoftFit[®], colocada entre la córnea y el cono). Esto supone un reto técnico a la hora de obtener un corte de *flap* que sea paralelo a la superficie corneal. En general, esta particularidad de los LFS duales (cono curvo) busca no deformar la córnea, ya que cualquier distorsión corneal durante el *docking* puede afectar al paso de la energía a su través y de esta manera inducir complicaciones durante la capsulorrexis y la fragmentación del núcleo en la técnica FLACS.

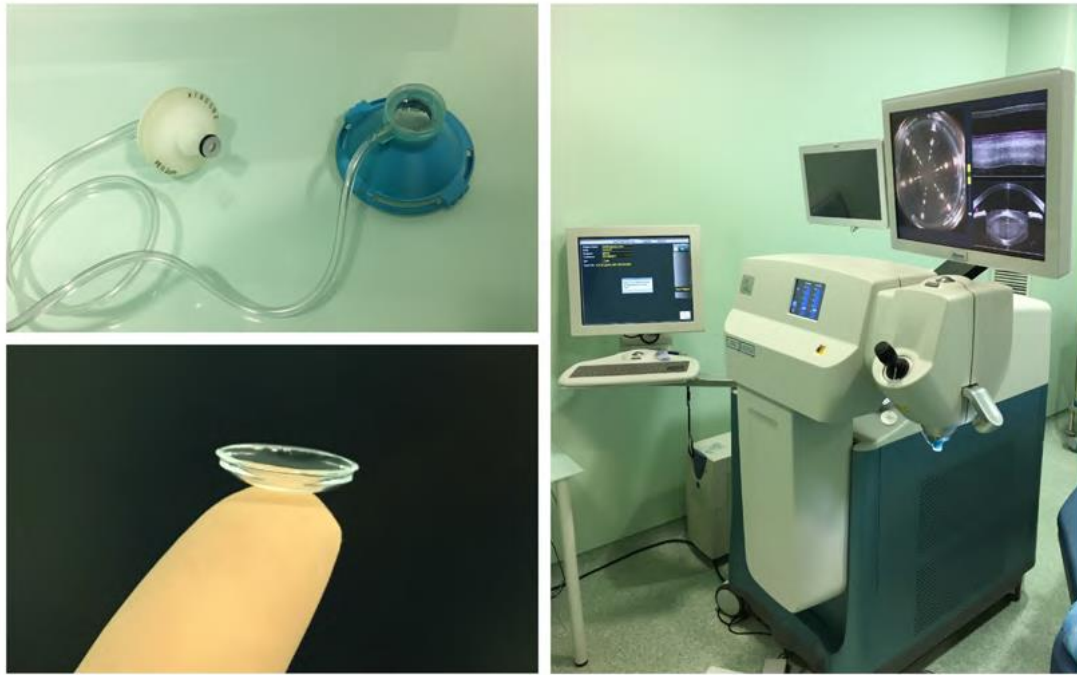


Figura 24. LFS LenSx[®] (a la derecha); cono curvo y sistema de succión acoplado al láser (arriba a la izquierda); lente de contacto específica del LenSx, denominada SoftFit[®] (abajo a la izquierda). Cortesía del Dr. A. Parafita Fernández y de Clínica Rementería.

5.1.5 Análisis estadístico

Para la recogida de datos y diseño de las gráficas de PIO se empleó el programa informático Microsoft Excel. El análisis estadístico se realizó con el *software* Statview SE + Graphics (Abacus Concept Inc., Berkeley, CA, EE. UU.) en un Macintosh PowerBook 1.400 cs / 117 (Apple, Cupertino, CA, EE. UU.). Los resultados se exponen como la media \pm DE. Dado el tamaño muestral y la distribución no normal de la muestra, se emplearon los test no paramétricos de Mann-Whitney U y Kruskal-Wallis para la comparación entre grupos. Los valores de p inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

5.2 ESTUDIO EXPERIMENTAL 2: ANÁLISIS DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA MEDIANTE SD-OCT TRAS CIRUGÍA LASIK ASISTIDA POR LÁSER DE FEMTOSEGUNDO

5.2.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional, comparativo y enmascarado en el que se incluyeron pacientes miopes consecutivos que iban a ser intervenidos de cirugía refractiva corneal en la clínica Novovisión de Madrid. El estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki de 1975. La naturaleza y el propósito del estudio se explicaron en detalle a todos los participantes y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos ellos.

El tamaño muestral fue calculado antes del inicio del estudio. Se determinó que se necesitarían 50 ojos por grupo para que se pudiera detectar una diferencia de 5 μ m en las comparaciones entre grupos ($\alpha = 0.05$; $\beta = 0.20$).

5.2.2 Examen preoperatorio

Un optometrista experimentado (G. L.), observador enmascarado, realizó todas las pruebas preoperatorias a todos los pacientes, incluyendo: AVSC, agudeza visual con corrección (AVCC), refracción manifiesta, refracción bajo cicloplejia, topografía corneal con disco de Plácido (Allegro Topolyzer®; WaveLight Technology AG, Alcon Laboratories, Erlanger, Alemania), tomografía corneal Scheimpflug® (Allegro Oculyzer; WaveLight Technology AG, Alcon Laboratories, Erlanger, Alemania), paquimetría corneal ultrasónica, pupilometría infrarroja (Colvard®, Oasis Medical Inc., Glendora, CA,

EE. UU.) en condiciones mesópicas de iluminación y la SD-OCT macular y de CFNR (Spectralis[®], Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Alemania). El estudio oftalmológico se completó con una biomicroscopía con lámpara de hendidura, una tonometría de aplanación (Goldmann[®], CT-80, Topcon, Tokyo, Japón) y un examen fundoscópico.

5.2.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron consecutivamente pacientes sanos y miopes de hasta -6.00 D y con astigmatismos de hasta -2.00 D que iban a ser intervenidos de cirugía refractiva corneal. La técnica quirúrgica era determinada por el cirujano en función de las características preoperatorias de cada paciente. Se formaron así dos grupos: grupo 1, formado por pacientes que iban a ser intervenidos de Femto-LASIK; y grupo 2, formado por pacientes candidatos a LASEK. Ambos grupos fueron empatados por edad y equivalente esférico preoperatorio.

Se excluyeron pacientes con refracción inestable, cirugía ocular previa (refractiva u otras), patologías corneales, traumatismo ocular previo, enfermedades sistémicas que pudiesen interferir con los procesos de cicatrización tales como la diabetes mellitus o los procesos autoinmunes, pacientes con glaucoma, hipertensión ocular o enfermedades neurodegenerativas que pudiesen afectar a la CFNR. Los pacientes que tuvieron alguna complicación intraoperatoria también fueron excluidos.

Si los dos ojos del mismo paciente cumplían los criterios de inclusión, se elegía un ojo de forma aleatoria para su inclusión en el estudio.

5.2.4 Técnica quirúrgica:

5.2.4.1 Femto-LASIK

Previo a la cirugía, se aplicó anestesia tópica (lidocaína 2%), se desinfectaron los ojos y la piel con povidona yodada diluida y se tumbó al paciente en la camilla del LFS IntraLase® 60 KHz. Se colocó un paño quirúrgico estéril y un blefarostato rígido en el primer ojo. Seguidamente se procedió a colocar el anillo de succión y a realizar el *docking* del sistema. Comprobado el ensamblaje de ambas partes y la correcta aplanación de la córnea por la interfaz se activó la succión del anillo. Inmediatamente se centró el *flap* con respecto al diámetro corneal y la pupila mediante la visualización de la córnea en una pantalla externa. Confirmado el centrado del *flap*, se inició el proceso de creación de este. Una vez creado el *flap*, se retiró el anillo de succión, el blefarostato y se indicó al paciente que se tumbara en la camilla del láser excimer WaveLight Allegretto 400® (Alcon, Fort Worth, Tx, EE. UU.).

Una vez colocado el paciente en la camilla del láser excimer, se le colocó de nuevo un blefarostato y se instilaron gotas de anestésico doble. Una vez visualizado el ojo bajo la luz del microscopio del láser excimer, se procedió a levantar el *flap* con una espátula. Posteriormente, se secó el lecho estromal con una hemosteta y se centró el punto focal del láser en el centro pupilar para realizar la ablación estromal. A continuación, el lecho estromal ablacionado fue irrigado copiosamente con BSS y el *flap* fue reposicionado con una cánula. Tras la cirugía, se instilaron colirios antibióticos (ciprofloxacino 3 mg / mL) y antiinflamatorios no esteroideos (ketorolaco trometamol 5 mg / mL). La medicación postoperatoria consistió en gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3 mg / mL) y de corticoide

(fluorometolona 3mg / mL) 4 veces al día durante una semana, y lágrimas artificiales a demanda.

5.2.4.2 LASEK

Previo a la cirugía, se aplicó anestesia tópica (lidocaína 2%), se desinfectó el ojo y la piel con povidona yodada diluida y se colocó un paño quirúrgico estéril y un blefarostato rígido. Se colocó un marcador semi-cortante de 7 mm de diámetro (ASICO[®], Westmont, IL, EE. UU.) en la córnea y centrado en pupila. Se instiló una solución de etanol al 20% diluido en BSS dentro del marcador y se dejó actuar durante 40 segundos. Este fue retirado con una hemosteta que absorbió la mayor parte del alcohol e inmediatamente se lavó la córnea con abundante BSS tras quitar el marcador. Con otra hemosteta seca, se delimitaron los bordes creados por el marcador y con una cuchilla tipo Crescent (Alcon Surgical, Orlando, FL, EE. UU.) se levantó el *flap* epitelial, dejándolo unido a la córnea a las 12 horas. El lecho estromal se secó con una nueva hemosteta y se centró el punto focal del láser en el centro apical de la córnea para realizar la ablación con el mismo láser excimer WaveLight Allegretto 400[®] (Alcon, Fort Worth, Tx, EE. UU.). La zona óptica de todos los pacientes fue de 6 mm, con una zona de transición determinada automáticamente por el láser. Una vez finalizada la ablación, se aplicó MMC al 0.02% sobre el lecho estromal durante un tiempo determinado (entre 15 y 30 segundos) en función de la profundidad de la ablación, evitando el contacto de esta sustancia con el limbo esclerocorneal. Después, el lecho estromal se lavó con abundante BSS y con la misma cánula de irrigación se recolocó el *flap* epitelial de forma que cubriera el área ablacionada. Finalmente, se colocó con cuidado una LC terapéutica (Acuvue[®], Johnson & Johnson Vision Care Inc., Jacksonville, FL, EE. UU.) y se aplicaron gotas de

antibiótico (ciprofloxacino 3mg / mL) y de antiinflamatorio no esteroideo (ketorolaco trometamol 5mg/ml). Finalmente se retiró el blefarostato y el paño quirúrgico.

La medicación postoperatoria consistió en gotas de antibiótico (tobramicina 3 mg / mL) y corticoide (fluorometolona 1 mg / mL) 4 veces al día durante 1 semana. Una vez confirmada la reepitelización a la semana se retiró la LC terapéutica y se suspendió el tratamiento antibiótico tópico. Las gotas de corticoide (fluorometolona 1 mg / mL) se mantuvieron 3 veces al día durante las siguientes 3 semanas. Además se prescribió la instilación de lágrimas artificiales a demanda.

5.2.5 Seguimiento de los pacientes

Los pacientes operados eran revisados en consulta a las 24 horas, a la semana, al mes y a los tres meses postoperatorios. En las tres primeras revisiones (24 horas, semana y mes) se les tomaba la AVSC y se le realizaba una exploración oftalmológica corneal para descartar problemas durante el postoperatorio. En la revisión de los tres meses, el paciente era sometido a la misma exploración que en el examen preoperatorio (apartado 5.2.2) exceptuando la refracción ciclopléjica.

5.2.6 Características técnicas del SD-OCT

Para la medida de la CFNR en los 2 grupos de pacientes se utilizó la SD-OCT Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) con la versión 5.0 del *software* (figura 25). El Spectralis® utiliza un diodo como fuente de luz superluminiscente, que es capaz de emitir una λ de 1310 nm. Por su configuración, tiene una velocidad de escaneo de 40.000 *A-scan* por segundo, con una resolución axial de 4 μm y transversal de 14 μm .

Esta OCT dispone de múltiples protocolos predefinidos para el estudio de la mácula y del nervio óptico. Para la medida del espesor de la CFNR en este estudio se empleó el protocolo RNFL (del acrónimo en inglés, *Retinal Nerve Fiber Layer*) circular de exploración con un diámetro de 12° centrado en el disco óptico. Este protocolo utiliza la exploración automática en tiempo real para reducir el ruido de la medida. Además, emplea el algoritmo de seguimiento ocular del instrumento (Heidelberg TruTrack Technology™) para obtener imágenes de alta calidad sin artefactos de movimiento (Heidelberg Noise Reduction™); en concreto, la imagen obtenida es la imagen media de 100 fotografías.

El Spectralis® dispone de una base normalizada del grosor de la CFNR en la población sana. Incluye también un *software* específico para la segmentación automática de las capas de la retina: grosor retiniano total, CFNR, CGR, capa plexiforme interna, capa nuclear interna, capa plexiforme externa, capa nuclear externa, capa de fotorreceptores y epitelio pigmentario de la retina.



Figura 25. SD-OCT Spectralis® Heidelberg Engineering. Cortesía de la clínica Novovisión.

5.2.7 Variables estudiadas

Las medidas del espesor de la CFNR se realizaron antes de la cirugía y a los 3 meses postoperatorios empleando la SD-OCT Spectralis®. En la visita postoperatoria de los 3 meses, se obtuvo el grosor peripapilar de la CFNR empleando la opción de seguimiento o *follow-up*. Esta opción reconoce el patrón retiniano de un paciente y permite en las sucesivas visitas que la medida se tome en el mismo lugar y puedan compararse los valores obtenidos. Esto se realiza mediante el algoritmo de seguimiento de la mirada en tiempo real del dispositivo (AutoRescan™, Heidelberg Engineering, Alemania) que garantiza el escaneo en la misma ubicación para cada ojo. El óptico-optometrista encargado de realizar las medidas del espesor de CFNR estaba enmascarado para el tipo de cirugía realizado a cada paciente.

Para este estudio se analizaron los valores de grosor CFNR de los sectores temporal-superior, temporal y temporal-inferior, así como el grosor peripapilar promedio (figura 26). Los sectores nasal-superior, nasal y nasal-inferior no se tomaron en consideración debido a que esta zona es menos susceptible de presentar cambios inducidos por la PIO, como ocurre en el glaucoma que hasta estadios avanzados no se afectan³⁹².

5.2.8 Análisis estadístico

Los datos fueron recogidos en una hoja de cálculo Microsoft Excel. El análisis estadístico se realizó con el *software* Statview SE + Graphics (Abacus Concept Inc., Berkeley, CA, EE. UU.) en un Macintosh PowerBook 1,400 cs / 117 (Apple, Cupertino, CA, EE. UU.). La estadística descriptiva se expresó en valores de media \pm DE. El test de t-Student fue aplicado para la comparación de datos pareados entre los valores de la medida de la CFNR

antes y 3 meses después de la cirugía. También se empleó el test de t-Student para la comparación de datos no pareados entre grupos. Se consideraron valores estadísticamente significativos cuando el valor p era menor de 0.05.

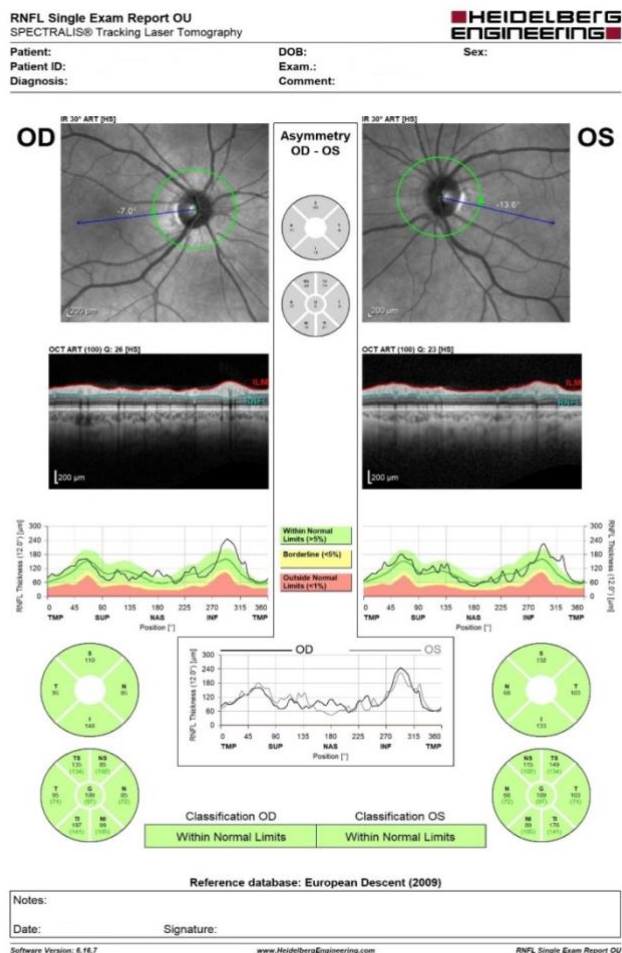


Figura 26. Hoja de resultados del análisis de la CFNR de ambos ojos (ojo derecho - OD- y ojo izquierdo -OS-). De arriba a abajo encontramos: los datos del paciente; la imagen en infrarrojo (IR) del nervio óptico con los valores de asimetría papilar entre ambos ojos en el centro; imagen de OCT del propio nervio óptico en longitudinal y la delimitación de la membrana limitante interna en rojo y la CFNR en verde; gráfica con los valores de espesores en longitudinal y finalmente los datos de espesores por cuadrantes según la base de datos normalizada (verde normal, amarillo sospechoso, rojo anormal).

5.3 ESTUDIO EXPERIMENTAL 3: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ELÉCTRICA DE LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA TRAS CIRUGÍA FEMTO-LASIK

5.3.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio longitudinal prospectivo en el que se incluyeron pacientes consecutivos que habían sido operados de cirugía refractiva Femto-LASIK con el LFS IntraLase® 60 KHz para corrección de miopía. El estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki de 1975. Además, se obtuvo la aprobación (Anexo I) del comité de ética de la investigación con medicamentos regional de la Comunidad de Madrid (CEIm-R). La naturaleza y el propósito del estudio se explicaron en detalle a todos los participantes y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos ellos (Anexo II).

Al tratarse de un estudio piloto, se incluyó un número de ojos suficiente para posibilitar el uso de test estadísticos paramétricos.

5.3.2 Criterios de inclusión y exclusión

A todos los pacientes se les realizó el mismo examen preoperatorio (apartado 5.2.2). Se incluyeron consecutivamente pacientes sanos y miopes de menos de -6 D y astigmatismo inferiores a -2 D que habían sido intervenidos de cirugía refractiva Femto-LASIK (apartado 5.2.4.1). Solo se incluyó un ojo por paciente (por defecto se incluyó el ojo derecho cuando los dos ojos del paciente cumplían los criterios de inclusión).

Se excluyeron aquellos ojos con una AVSC postoperatoria menor de 0.9 (notación decimal) o cuando el lagrimeo del paciente era excesivo e interfería con el registro. Se excluyeron aquellos pacientes diabéticos o con patología retiniana o neuro-oftalmológica.

5.3.3 Dispositivo de medida pERG

Para la medida del pERG se empleó el dispositivo Diopsys[®] NOVA (Diopsys Inc., Pine Brook, NJ, EE. UU.) (figura 27). El estímulo visual se presentó en un monitor LCD Acer V176BM de 17 pulgadas. El estímulo visual consiste en un patrón de barras horizontales en blanco y negro (64 barras, 32 blancas y 32 negras con 102.4 candelas/m² de luminancia media) que se alternan 15 veces por segundo. El estímulo visual subtiende un ángulo de 1439.9 minutos de arco (~24 ° centrados en fóvea). Cada barra subtiende 22.49 minutos de arco. El paciente fija la mirada en una cruz roja central que subtiende 50.79 minutos de arco.

El examen pERG se realizó en una habitación oscura, libre de distracciones visuales y acústicas. Al paciente se le colocaron tres electrodos, dos debajo del párpado inferior y un tercero en la frente. La piel de la frente se limpió con NuPrep[®] Skin Prep Gel (Weaver and Company, CO, EE. UU.) y la de los párpados inferiores se limpió con OCuSOFT[®] Lid Scrub Original (OCuSOFT Inc., TX, EE. UU.) para garantizar una conductividad eléctrica buena y estable. Una vez limpia la piel, se procedió a colocar los sensores en los párpados inferiores de ambos ojos, cerca de los márgenes de los mismos. El sensor de tierra (EEG Diopsys[®], TX, EE. UU.) se colocó en el área central de la frente con una pasta conductora Ten20[®] (Weaver and Company, CO, EE. UU.). El paciente se colocó a 60 centímetros del estímulo de fijación y cuando fuese necesario se prescribió una adición de +1.50 D para compensar dicha distancia (pacientes mayores de 45 años). Una vez los

pacientes se sentaron frente al monitor, se ajustó la altura de la silla para alinear los ojos con el centro del monitor, en un plano horizontal.

Se realizó el protocolo de medida de sensibilidad al contraste o *Contrast Sensitivity Protocol* por estar diseñado específicamente para la obtención de la función eléctrica de las CGR. Este protocolo realiza dos medidas de cada ojo, una en alto contraste (85% de contraste) y otra en bajo contraste (15% de contraste), cada una con una duración de 25 segundos. Antes de iniciar la prueba, se aconsejaba a todos los pacientes que podían parpadear libremente para reducir la frecuencia de parpadeo durante la prueba y reducir así los artefactos. Se pidió a los pacientes que visualizaran la cruz roja del centro del monitor durante la prueba. Si se registraban más de 4 parpadeos durante la prueba, esta era abolida. No se utilizaron colirios midriáticos ni ciclopléjicos para realizar la prueba.



Figura 27. A la izquierda el dispositivo Diopsys[®] NOVA; arriba a la derecha, estímulo visual del paciente; abajo a la derecha, representación de colocación del electrodo.

Una vez finalizada la prueba, el *software* procesa la información de forma automática de la siguiente manera (según el fabricante): todas las señales registradas se someten a filtración de paso de banda (0.5 a 100 Hz), amplificación (ganancia = 20.000) y se promedian (al menos 150 fotogramas). El rango del convertidor analógico a digital se configura entre -5 voltios (V) y +5 V. El programa rechaza automáticamente las secciones de grabación que están contaminadas por parpadeos o movimientos sacádicos sobre un voltaje de umbral de 50 μ V; estas secciones se etiquetan como artefactos. Se registra en un solo canal sincronizado, generando una serie temporal de 384 puntos de datos por marco de análisis (200 milisegundos). Posteriormente se aplica una transformada de Fourier a las formas de las ondas pERG para aislar el componente deseado a 15 Hz. Otras frecuencias, como las que se originan en los músculos oculares, también son rechazadas. Finalmente, los resultados son mostrados en un informe (figura 28).

5.3.4 Variables estudiadas

Se obtuvo un registro pERG a las 16 horas y al mes de la cirugía Femto-LASIK. El registro pERG fue obtenido por un examinador experimentado (G.L.), estimulando cada ojo por separado y utilizando patrones de alto y bajo contraste como indica el manual del fabricante. Las variables analizadas en alto y bajo contraste fueron: Magnitud, MagnitudD, MagnitudD / Magnitud Ratio, y la señal ruido (SNR, medido en dB).

La variable Magnitud hace referencia a la amplitud máxima de la onda generada por las CGR ante el estímulo visual, dada en μ V. Valores altos de Magnitud corresponden típicamente a pacientes sanos.

La variable MagnitudD es la amplitud de la onda resultante, al promediar todas las secciones de 200 milisegundos durante los 25 segundos que dura la prueba (125 secciones). Se expresa en μV . Tiene en cuenta la Magnitud y la fase de la onda durante el test. Esto representa la variabilidad de la Magnitud y la fase a lo largo de la prueba. Cuanto más repetible sea el valor de la Magnitud y la fase, el valor de MagnitudD será próximo al valor de Magnitud.

La variable MagnitudD / Magnitud Ratio muestra la repetibilidad de la fase. Al ser una relación, los valores van de 0 a 1. Si la Magnitud y la fase de la señal fueran iguales durante toda la prueba, esta relación sería 1. Valores más cercanos a 0 sugieren una mayor probabilidad de disfunción. Monitorear esta relación a lo largo del tiempo puede ayudar a rastrear la progresión de la enfermedad.

La SNR muestra la fuerza de la señal de 15Hz comparada con el ruido eléctrico de la habitación. Valores altos en la SNR corresponden a ausencia de ruidos y fiabilidad en la señal recogida. Valores cercanos a 0 indican una disfunción en la retina o que la señal ha sido contaminada por un ruido eléctrico ajeno al estudiado.

La calidad de la señal o *Signal Quality* era mostrada mediante un semáforo de colores (verde, amarillo y rojo) en la parte superior del informe (figura 28). Solo las medidas con buena calidad de señal (verde) fueron analizadas. Los valores Magnitud, MagnitudD, MagnitudD / Magnitud Ratio en alto contraste se muestran también en un código de colores (verde, amarillo y rojo) para facilitar la interpretación de los resultados según la base de datos normativa (tabla 3): verde para valores que están dentro de la norma y que

corresponden al 96% de la población de referencia, amarillo para valores límite y rojo para valores fuera de lo normal correspondientes al 2% de la población de referencia.

	Valores Normalizados		
Magnitud	≥ 0.94	$<0.94 - \geq 0.83$	< 0.83
MagnitudD	≥ 0.71	$<0.71 - \geq 0.57$	<0.57
MagnitudD / Magnitud Ratio	> 0.76	$<0.76 - \geq 0.71$	<0.68

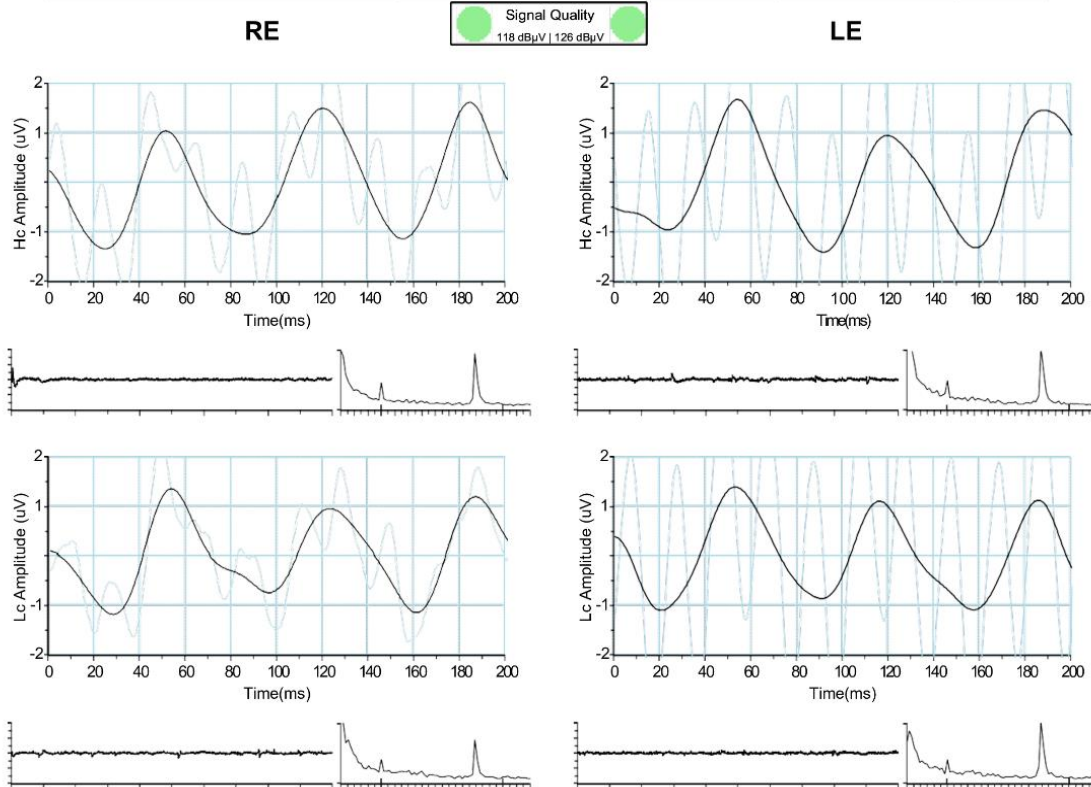
Tabla 3. Rango de valores normalizados en alto contraste.

5.3.5 Análisis estadístico

Los datos fueron recogidos en una hoja de cálculo Microsoft Excel. La estadística descriptiva se expresó en valores de media \pm DE. El análisis estadístico se realizó con el *software* Statview SE + Graphics (Abacus Concepts, Berkeley, CA, EE. UU.) en un Macintosh PowerBook 1,400 cs / 117 (Apple, Cupertino, CA, EE. UU.). Se realizó el análisis estadístico aplicando el test t-Student para datos pareados (o rangos señalados de Wilcoxon), considerándose significativo un valor de $p < 0.05$.

DIOPSYS[®] ERG
ELECTRORETINOGRAPHY
CONTRAST SENSITIVITY

First Name:	DOB:	
Last Name:	Age:	
	Gender:	
Exam Date:	OD:	BCVA:
Exam Time:	OS:	BCVA:



Parameter	RE Hc	RE Lc	LE Hc	LE Lc
Magnitude (uV)	1.33	1.18	1.46	1.19
MagnitudeD (uV)	1.28	1.03	1.31	1.08
MagD/Mag Ratio	0.97	0.87	0.90	0.91
SNR (dB)	8.5	6.3	6.5	7.4
Artifacts	0	0	0	0

Comments: - Grating Size: 64	Clínica Novovision
	Signature:

Diagnosis is doctor's responsibility. PERG recorded using Diopsys proprietary lid electrodes.
Copyright © 2019 Diopsys, Inc. All Rights Reserved. Software Version: 2.19.7636m2-VX

(3.3.3.3)

Figura 28. Hoja de resultados pERG de uno de los pacientes evaluados con el dispositivo Diopsys[®] NOVA. La parte superior muestra los detalles del paciente

(nombre, edad, fecha de nacimiento, sexo, fecha de examen, refracción y MAVC), seguido de la calidad de la señal (codificada por colores) y 4 ondas correspondientes al ojo derecho (RE) y ojo izquierdo (LE) tras estimulación con alto contraste (Hc) en la parte superior y bajo contraste (Lc) en la parte inferior. Debajo de cada onda, hay dos gráficos que permiten la detección de artefactos, ya que muestran variaciones de señal y frecuencia durante la grabación. Finalmente, debajo se muestra una tabla con los valores para cada ojo de cada uno de los principales parámetros medidos en condiciones de Hc y Lc: Magnitud, Magnitud D, MagD / Mag Ratio, relación señal / ruido (SNR) en dB y el número de artefactos. Los valores de alto contraste se muestran codificados por colores después de la comparación con los valores normales: verde ("normal"), amarillo ("límite") y rojo ("fuera de lo normal").

6. RESULTADOS

6.1 RESULTADOS ESTUDIO EXPERIMENTAL 1: MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN FLAP CORNEAL MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES

Se incluyeron un total de 30 ojos porcinos en el estudio (7 ojos para el LFS iFS[®] 150 KHz, 7 ojos para el Victus[®], 7 ojos para LenSx[®] y 9 ojos para el FS200[®]). Los resultados obtenidos se exponen en la tabla 4. Los valores medios de incremento de PIO de todos los ojos evaluados con cada LFS están recogidas en las figuras 29, 30, 31 y 32.

Antes del procedimiento quirúrgico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de PIO basal entre los 4 grupos de LFS ($p = 0.99$). Durante la fase de succión, el incremento medio de la PIO fue significativamente mayor con el IntraLase iFS[®] 150 KHz (78.14 ± 23.6 mmHg) en comparación con el Victus[®] (20.28 ± 6.7 mmHg) ($p = 0.0001$) y con el FS200[®] (32.33 ± 11.3 mmHg) ($p = 0.0001$). Recordemos que el LFS LenSx[®] no utiliza anillo de succión; por ello no se proporcionan los datos de PIO durante la fase de succión con este dispositivo.

El incremento medio de la PIO durante la fase de corte fue significativamente mayor con el iFS[®] 150 KHz (108.14 ± 17.0 mmHg) y el Victus[®] (96.42 ± 16.8 mmHg) en comparación con el FS200[®] (38.22 ± 11.27 mmHg) y el LenSx[®] (20 ± 5.3 mmHg) ($p = 0.0001$). Las diferencias encontradas durante la fase de corte entre iFS[®] 150 KHz y Victus[®] no fueron significativas. El incremento de la PIO durante el procedimiento con LenSx[®] se debe tanto a la fase de succión como a la de corte corneal, ya que comienzan simultáneamente.

El tiempo total necesario para completar el procedimiento fue significativamente menor con LenSx[®] (17.21 ± 0.7 segundos) en comparación con iFS[®] 150 KHz (25.10 ± 4.3 segundos) y con Victus[®] (33.40 ± 3.2 segundos) ($p = 0.0001$ para ambas comparaciones).

	iFS[®] 150 KHz (n=7)	FS200[®] (n=9)	Victus[®] (n=7)	LenSx[®] (n=7)	P
PIO Basal (mmHg)	21.14 ± 3.4	20.33 ± 5.91	20.71 ± 7.9	21.14 ± 5.2	0.9
Incremento PIO Fase Succión (mmHg)	$78.14 \pm 23.6^*$	32.33 ± 11.3	20.28 ± 6.7	-	0.0001
Incremento PIO Fase Corte (mmHg)	108.14 ± 17.0	38.22 ± 11.27	96.42 ± 16.8	$20.0 \pm 5.3^*$	0.0001
Tiempo Quirúrgico Total (segundos)	25.10 ± 4.3	29.55 ± 4.4	33.40 ± 0.7	$17.21 \pm 0.7^*$	0.0001

Tabla 4. Valores de incremento de PIO sobre la PIO basal alcanzados en cada fase con cada plataforma LFS. * $p < 0.05$ estadísticamente significativo.

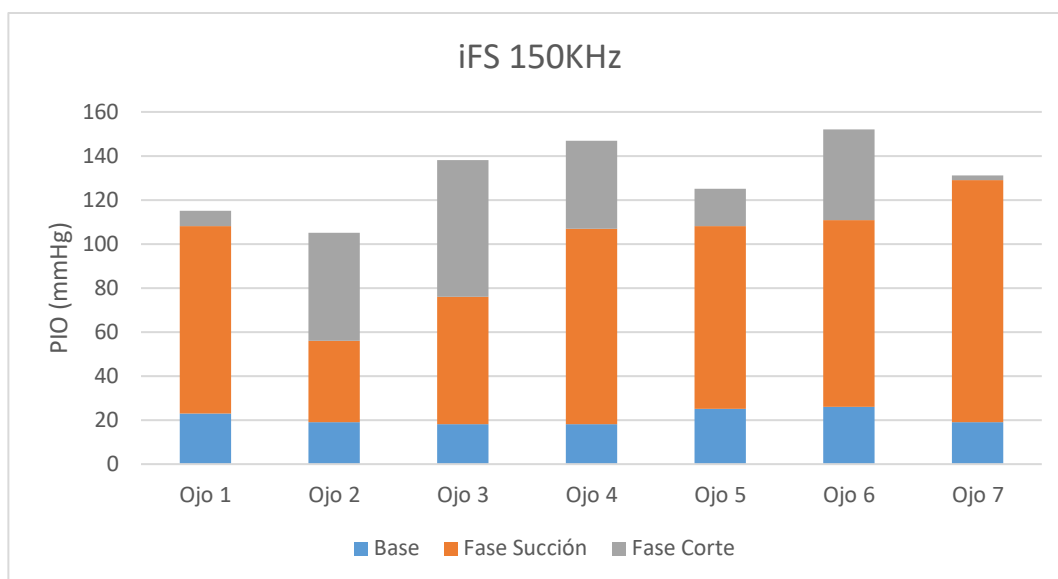


Figura 29. Incremento de PIO en la fase de succión y en la fase de corte en cada ojo con el LFS iFS® 150 KHz.

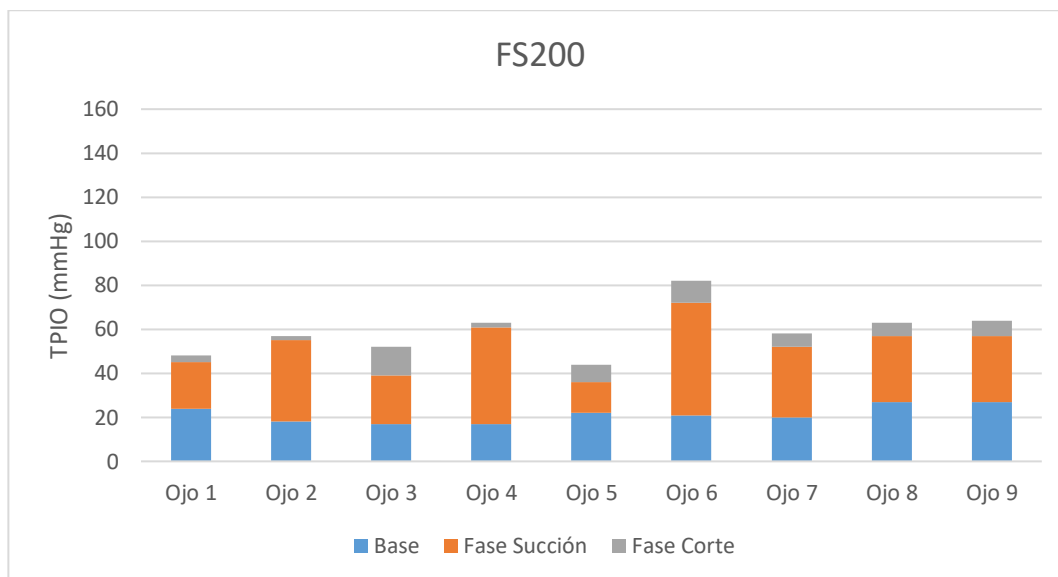


Figura 30. Incremento de PIO en la fase de succión y en la fase de corte en cada ojo con el LFS FS200®.

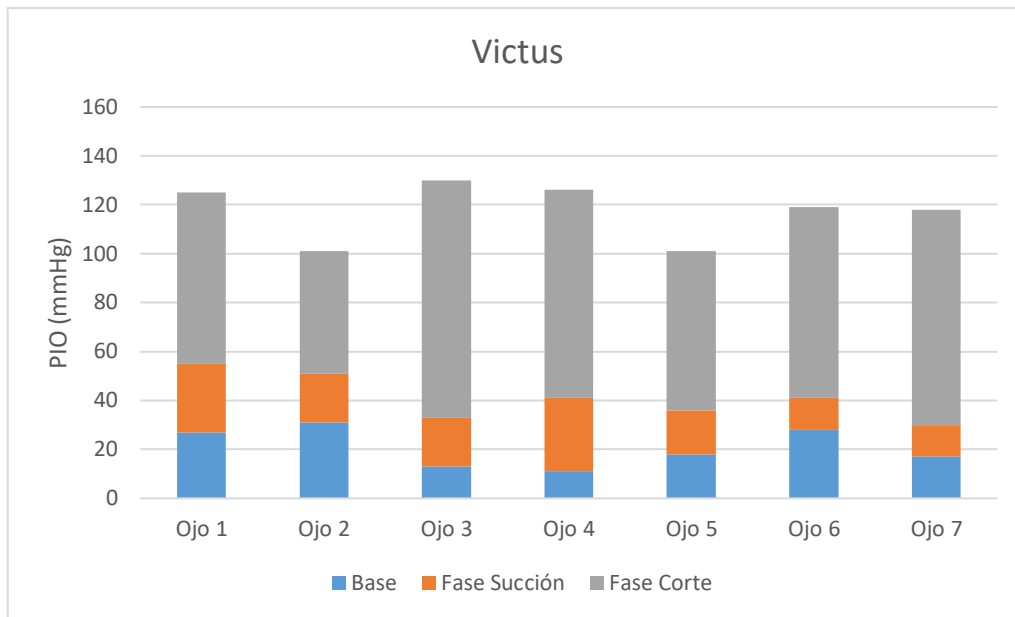


Figura 31. Incremento de PIO en la fase de succión y en la fase de corte en cada ojo con el LFS Victus®.

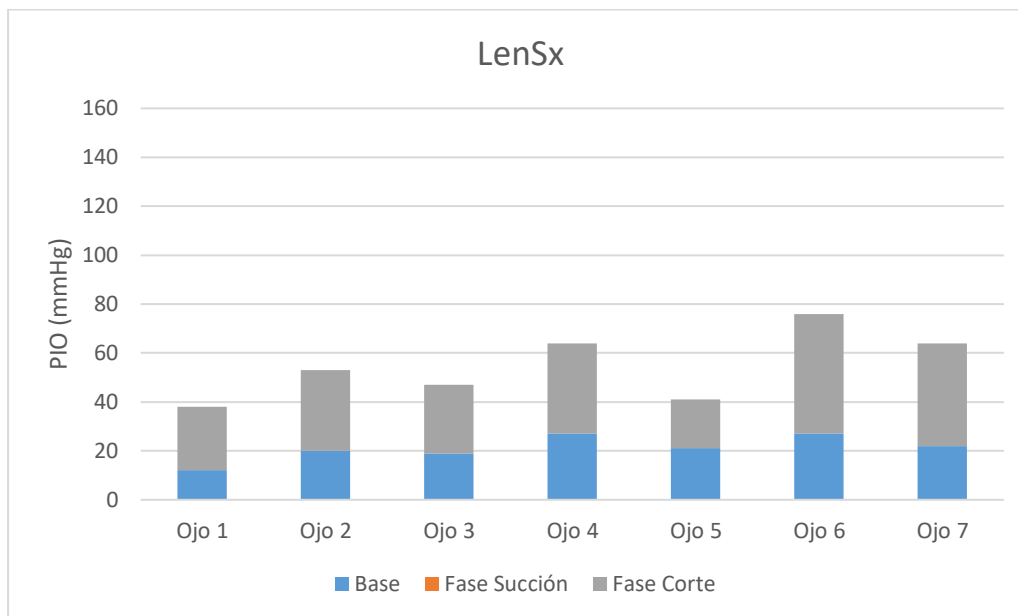


Figura 32. Incremento de PIO en la fase de succión y en la fase de corte en cada ojo con el LFS LenSx®.

6.2 RESULTADOS ESTUDIO EXPERIMENTAL 2: ANÁLISIS DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA MEDIANTE SD-OCT TRAS CIRUGÍA LASIK ASISTIDA POR LÁSER DE FEMTOSEGUNDO

Un total de 114 ojos miopes de 114 pacientes cumplieron los criterios de inclusión (64 ojos fueron intervenidos de Femto-LASIK mediante el LFS IntraLase® 60 KHz y el láser excimer WaveLight Allegretto 400® y 50 ojos de LASEK mediante el láser excimer WaveLight Allegretto 400®). Había 32 mujeres y 32 hombres en el grupo Femto-LASIK, mientras que en el grupo LASEK había 30 mujeres y 20 hombres. Las características demográficas de los participantes se resumen en la tabla 5. El test estadístico utilizado fue el t-Student para datos no pareados.

	Femto-LASIK	LASEK	p
Edad (años)	32.87 ± 6.02	31.7 ± 7.1	0.3
GCC (µm)	562.4 ± 3.6	529.1 ± 36.07	0.001
EE (dioptrías)	-3.88 ± 1.93	-3.99 ± 1.82	0.8
EA (dioptrías)	-0.76 ± 0.7	-0.69 ± 0.7	0.5

Tabla 5. Características demográficas preoperatorias de los pacientes expresados en media ± desviación estándar; GCC, grosor corneal central medido en µm; EE, equivalente esférico medido en dioptrías; EA, equivalente astigmático medido en dioptrías. Valores p comparando ambos grupos (p < 0.05 se considera estadísticamente significativo).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en términos de error refractivo preoperatorio, edad o sexo. Los ojos en el grupo LASEK tenían un grosor corneal central preoperatorio significativamente más delgado en comparación con los del grupo Femto-LASIK (529.1 ± 36.1 vs. 562.4 ± 31.6 μm respectivamente, $p = 0.001$).

En el grupo Femto-LASIK, en comparación con los valores preoperatorios, los valores postoperatorios fueron estadísticamente más altos para el grosor CFNR promedio ($p = 0.008$) y el grosor CFNR en el sector temporal inferior ($p = 0.02$). Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores preoperatorios y postoperatorios en el grosor CFNR en los sectores temporal y temporal superior (tabla 6). El test estadístico utilizado fue el t-Student para datos pareados.

Grupo 1 Femto-LASIK	CFNR preoperatorio	CFNR postoperatorio	p
Promedio	93.09 ± 8.4	93.76 ± 8.2	0.008
T-I	146.03 ± 19.34	146.95 ± 18.01	0.02
T	73.20 ± 12.14	73.28 ± 12.52	0.85
T-S	130.92 ± 15.53	131.69 ± 15.55	0.42

Tabla 6. Valores de espesor de CFNR expresado en μm (media \pm desviación estándar) en el grupo Femto-LASIK: promedio; T-I, sector temporal-inferior; T, sector temporal; T-S, sector temporal-superior. Valores p comparando ambos grupos ($p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo).

En el grupo LASEK, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de grosor de CFNR preoperatorio y postoperatorio para ninguno de los sectores examinados ni en el área peripapilar promedio (tabla 7). El test estadístico utilizado fue el t-Student para datos pareados.

Grupo 2 LASEK	CFNR preoperatorio	CFNR postoperatorio	p
Promedio	88.14 ± 9.6	88.56 ± 9.6	0.2
T-I	137.06 ± 18.77	136.88 ± 18.84	0.55
T	73.26 ± 13.43	72.74 ± 13.52	0.21
T-S	120.84 ± 17.7	120.6 ± 17.71	0.6

Tabla 7. Valores de espesor de CFNR expresado en μm (media \pm desviación estándar) en el grupo LASEK: promedio; T-I, sector temporal-inferior; T, sector temporal; T-S, sector temporal-superior. Valores p comparando ambos grupos ($p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo).

6.3 RESULTADOS ESTUDIO EXPERIMENTAL 3: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ELÉCTRICA DE LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA TRAS CIRUGÍA FEMTO-LASIK

Se incluyeron 24 ojos de 24 pacientes miopes sanos intervenidos mediante Femto-LASIK empleando para ello el LFS IntraLase® 60 KHz. El 41% eran hombres y el 59% mujeres. La edad media de los pacientes evaluados era de 35.8 ± 9.9 años, el defecto refractivo miópico medio era de -2.69 ± 0.9 D y el defecto astigmático medio era de -0.38 ± 0.4 D de astigmatismo. El tiempo medio quirúrgico para crear el *flap* fue de 56.9 ± 7.6 segundos.

En las tablas 8 y 9 se describen los valores medios obtenidos con el pERG de alto y bajo contraste, respectivamente, tras cirugía refractiva Femto-LASIK. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los registros pERG (16 horas vs. 1 mes postoperatorios) en ninguna de las variables analizadas, salvo al comparar la variable Magnitud en bajo contraste que aumentó de 1.21 ± 0.21 μ V (a las 16 horas postoperatorias) a 1.39 ± 0.29 μ V (en la revisión de 1 mes postoperatorio) ($p = 0.03$).

pERG (Hc)	Magnitud (μ V)	MagnitudD (μ V)	MagD / Mag Ratio	SNR (dB)
16 h postop	1.51 ± 0.37	1.30 ± 0.42	0.86 ± 0.11	5.41 ± 2.86
1 Mes postop	1.82 ± 0.59	1.56 ± 0.58	0.85 ± 0.10	6.24 ± 2.09
p	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Tabla 8. Valores medios de pERG de alto contraste (Hc) a las 16 h y 1 mes después de la cirugía. Señal ruido (SNR) dado en decibelios (dB). Valores p comparando ambos momentos ($p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo).

pERG (Lc)	Magnitud (μV)	MagnitudD (μV)	MagD / Mag Ratio	SNR (dB)
16 h postop	1.21 \pm 0.21	0.99 \pm 0.26	0.81 \pm 0.11	3.74 \pm 2.49
1 Mes postop	1.39 \pm 0.29	1.12 \pm 0.35	0.80 \pm 0.12	3.58 \pm 1.69
p	0.03	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Tabla 9. Valores medios de pERG de bajo contraste (Lc) a las 16 h y 1 mes después de la cirugía. Señal ruido (SNR) dado en decibelios (dB). Valores p comparando ambos momentos ($p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo).

7. DISCUSIÓN

7.1 DISCUSIÓN ESTUDIO EXPERIMENTAL 1: MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN *FLAP* CORNEAL MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES

En este estudio experimental en modelo animal medimos la PIO en cámara anterior y en tiempo real durante la creación de un *flap* corneal en la cirugía Femto-LASIK empleando cuatro LFS diferentes: iFS[®] 150 KHz, FS200[®], Victus[®] y LenSx[®]. De los 4 LFS estudiados, el LFS iFS[®] 150 KHz (cono de aplanación plano y succión manual) fue el que indujo el mayor incremento de PIO tanto en la fase de succión (78.14 ± 23.3 mmHg) como en la fase de corte (108.14 ± 17.0 mmHg). El LFS FS200[®] (que también emplea un cono plano, pero con una succión automática) indujo un incremento moderado de PIO durante todo el procedimiento (32.33 ± 11.3 mmHg en la fase de succión y 38.22 ± 11.3 mmHg en la fase de corte). El LFS Victus[®] (cono de aplanación curvo y succión automática) generó un incremento bajo de PIO durante la fase de succión (20.28 ± 6.65 mmHg) tal y como era teóricamente esperable al emplear un interfaz curvo, pero en cambio, durante la fase de corte se observó un incremento muy llamativo de la PIO (96.42 ± 16.83 mmHg), alcanzando valores muy próximos a los obtenidos con el IntraLase iFS[®] 150 KHz. Finalmente, el LFS LenSx[®] (cono de aplanación curvo, y en el que la succión está acoplada al cono y esta se produce de forma automática) mostró un incremento leve de PIO de tan solo 20 ± 5.29 mmHg en la fase de corte. Dado que el LFS LenSx[®] no emplea un anillo de succión independiente, esta fase no se pudo registrar ya que la succión y el corte se producen casi simultáneamente.

En el estudio actual, el iFS[®] 150 KHz obtuvo el mayor incremento de PIO en las fases de succión y corte (78.14 ± 23.3 mmHg y 108.14 ± 17.0 mmHg respectivamente). Hasta la

fecha, en la literatura científica este es el primer estudio que evalúa la PIO con el iFS® 150 KHz (la última generación de LFS de la familia IntraLase®). Estos resultados son muy similares a los publicados previamente con anteriores modelos de la familia IntraLase®. J. L. Hernández-Verdejo y colaboradores¹⁷⁹ empleando la misma metodología que en nuestro estudio, registraron incrementos elevados de PIO tanto durante la fase de succión (89.24 ± 24.57 mmHg) como durante la fase de corte (119.0 ± 17.01 mmHg) con el IntraLase® 60 KHz (el modelo anterior al iFS® 150 KHz), valores levemente superiores a los obtenidos en nuestro estudio con el iFS® 150 KHz. Aunque algunas características del LFS IntraLase® han ido mejorando con el tiempo (menor pulso de energía, mayor tasa de repetición de pulso), la base de su funcionamiento (cono plano y succión manual) no han sido modificadas y por tanto los incrementos de PIO durante la cirugía Femto-LASIK siguen siendo similares a modelos anteriores. Sin embargo, las mejoras en dicha tecnología sí que aportan una clara ventaja en términos de seguridad, ya que se ha conseguido acortar el tiempo quirúrgico total (tiempo en el que la PIO está marcadamente incrementada), ya que el iFS® 150 KHz tardó 25.10 ± 4.26 segundos en realizar el procedimiento quirúrgico en nuestro estudio, mientras que el IntraLase® de 60 KHz tardó 92.85 ± 13.49 segundos en el estudio de J. L. Hernández-Verdejo y colaboradores¹⁷⁹.

En cuanto al LFS WaveLight FS200®, nuestro estudio es el primero que ha evaluado el incremento de PIO durante la creación del *flap* de LASIK con este modelo de LFS. El LFS WaveLight FS200® comparte con la familia IntraLase® el hecho de que ambas plataformas utilizan un cono de aplanación plano, pero difieren en el mecanismo de succión: el FS200® usa un anillo de succión conectado a una bomba de succión automática en el propio *hardware* del láser, mientras que el IntraLase iFS® 150 KHz usa

una jeringa manual con un resorte como bomba de succión que va acoplada al anillo. Curiosamente, utilizando la misma metodología validada para medir la PIO, tanto IntraLase® 60 KHz¹⁷⁹ como iFS® 150 KHz (nuestro estudio) inducen un incremento en la PIO de casi 80-90 mmHg durante la fase de succión y 110-120 mmHg durante la fase de corte, valores que son significativamente más altos si los comparamos con los obtenidos con el FS200® (incremento de 32.33 ± 11.3 mmHg en la fase de succión y 38.22 ± 11.3 mmHg en las fase de corte). Dado que ambos modelos de LFS emplean un cono plano, esta diferencia en los incrementos de PIO podría ser explicada por el diferente mecanismo de succión, ya que parece que la succión manual inducida por una jeringa en el caso del IntraLase® es mucho más potente que la succión automática inducida por el *hardware* del FS200® o bien que la LC SoftFit® amortigüe parte de la compresión inducida por el cono de aplanación del FS200®.

Actualmente se han desarrollado nuevas plataformas LFS para realizar, no solo procedimientos corneales sino también FLACS con el mismo dispositivo. A estos dispositivos se les conoce como duales por su capacidad de trabajar en dos planos diferentes, la córnea y el cristalino. En el mercado encontramos 3 LFS duales: el Femto LDV® Z8 (Ziemer Ophthalmic System AG, Suiza), el Victus® (Bausch & Lomb, Inc. Rochester, EE. UU.) y el LenSx® (Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, Tx, EE. UU.). Una característica común a los LFS duales es que todos emplean un cono o interfaz curva, que busca adaptarse adecuadamente a la curvatura corneal para no generar pliegues o distorsiones en la misma que impidan el correcto funcionamiento del láser a nivel corneal o cristalino. Teóricamente, y con el fin de evitar esta distorsión corneal, estos LFS deberían inducir un incremento muy leve de PIO durante el procedimiento quirúrgico tanto corneal como cristalino. Sin embargo, en nuestro estudio, en el que evaluamos

los LFS duales Victus[®] y LenSx[®], encontramos un patrón de comportamiento inesperado y claramente diferente entre ambas plataformas durante la fase de corte. Tal y como era teóricamente esperable, el LenSx[®] (cono curvo y succión automática acoplada al cono, pero sin anillo de succión independiente), indujo un pequeño incremento de PIO de solo 20 ± 5.29 mmHg durante la fase de corte. En cambio, el LFS Victus[®] (cono curvo y succión automática conectada a un anillo de succión independiente) si bien indujo, como era esperable, un incremento bajo de PIO durante la fase de succión (20.28 mmHg), durante la fase de corte Victus[®] indujo un aumento muy notable de PIO, incremento que era significativamente mayor que el inducido por LenSx[®] (96.42 ± 16.83 vs. 20 ± 5.29 mmHg respectivamente, $p = 0.0001$), pero llamativamente muy similar al obtenido con el iFS[®] 150 KHz (cono plano).

Este es el primer estudio que reporta el comportamiento de la PIO cuando se emplea el LFS dual LenSx[®], y por tanto, no podemos comparar nuestros resultados con la literatura. Sin embargo, sí encontramos un trabajo publicado acerca de la PIO inducida por el Victus[®]²⁷⁷. Estos autores midieron los niveles de PIO que se obtenían en cámara anterior en ojos de cerdo partiendo de 5 diferentes PIO basales (10, 15, 20, 25 y 30 mmHg). Cuando la PIO base era de 20 ± 0.00 mmHg (en nuestro estudio la PIO basal era de 20.33 ± 4.4 mmHg) obtuvieron valores de PIO real en la succión de 44.63 ± 5.94 mmHg (valor muy similar a los 20.28 ± 6.65 mmHg de incremento obtenidos en nuestro estudio) y 83.03 ± 5.44 mmHg en la fase de corte (frente a los 96.42 ± 16.83 mmHg en nuestro estudio). Esta moderada diferencia en los incrementos de PIO entre el estudio de S. Mariacher²⁷⁷ y el nuestro pudiera deberse a que estos autores emplean una cánula de 20G (0.9 mm de diámetro) en comparación con nuestra cánula de 27G (0.4 mm de diámetro), que es 2.25 veces más pequeña, y teóricamente a mayor diámetro de cánula menor sensibilidad a

variaciones de PIO. Lo que claramente se deduce de ambos estudios es que el LFS Victus® incrementa levemente la PIO durante la fase de succión, pero una vez que se acopla correctamente el cono curvo al anillo y comienza la fase de corte, la PIO se incrementa notablemente comportándose, contrariamente a lo esperado, como los LFS que emplean un cono plano.

Empleando la misma metodología que en nuestro estudio, en la literatura encontramos el estudio de S. S. Chaurasia y colaboradores ²⁷⁵. Estos autores midieron la PIO en cámara anterior y en un modelo animal *in vivo* (en conejos), pero para ello emplearon un LFS distinto a los empleados en esta tesis, concretamente el VisuMax® de cono curvo. Se obtuvieron PIO medias en la creación de los *flaps* corneales de 41.40 ± 2.99 mmHg durante la fase de succión y 62.25 ± 3.28 mmHg durante la fase de corte. Los resultados de dicho estudio desmienten la teoría de que el aumento de la PIO con un cono curvo es menor que cuando se emplea uno plano. Así, parece plausible que una variedad de factores, como el tamaño del dispositivo de aplanamiento, el nivel de vacío ejercido por la bomba de succión y la cantidad de presión ejercida por el cono sobre la córnea, que pueden contribuir al aumento final de la PIO obtenido por cada plataforma LFS.

Asimismo, existen otros dos estudios que miden la PIO en la cirugía Femto-LASIK, pero que difieren ampliamente en la metodología aplicada con respecto a la utilizada en esta tesis. Recientemente, J. M. Vetter y colaboradores ²⁷⁶ evaluaron la PIO inducida con cuatro LFS: IntraLase® y Femto LDV®, dos LFS que usan cono plano, frente a VisuMax® y Femtec®, dos LFS que usan cono curvo. Como era de esperar, VisuMax® indujo el aumento de PIO más bajo (65 ± 20 mmHg) pero, sorprendentemente, los autores encontraron que el aumento de PIO fue notablemente mayor con Femtec® (205 ± 32

mmHg) en comparación con Femto LDV[®] (184 ± 28 mmHg) e IntraLase[®] (135 ± 16 mmHg). Además, C. Strohmaier y colaboradores ²²¹ también encontraron que los conos planos de IntraLase[®] y Femto LDV[®] inducían PIO significativamente más altas (328.3 ± 29.8 y 228.8 ± 28.4 mmHg respectivamente) en comparación con la interfaz curva utilizada por VisuMax[®] (104.9 ± 13.4 mmHg). Sin embargo, como hemos comentado al inicio de este párrafo, estos dos estudios difieren en la metodología empleada con respecto a la utilizada en esta tesis. Estos dos estudios miden la PIO en cavidad vítrea (en vez de en la cámara anterior como en nuestro experimento) y es bien conocido que las medidas en cavidad vítrea son menos sensibles que las realizadas en cámara anterior por la viscosidad que tiene el gel vítreo ²⁷². Esto se debe a la facilidad que tiene el fluido en desplazarse por la cánula y llegar hasta el transductor; es lógico pensar pues, que el gel vítreo tenga más dificultades al paso que el humor acuoso, transmitiendo así unos valores diferentes a los reales. También hay que tener en cuenta que el hecho de insuflar una solución glucosada en el gel vítreo para dar cierto tono al ojo pudiera licuar parte del gel vítreo. Esta situación hace difícil realizar estudios más reproducibles al depender del grado de viscosidad que se pueda conseguir en cada ojo. Por lo tanto, parece crítico utilizar el mismo método para la medición de la PIO y la misma configuración experimental a fin de obtener resultados comparables con diferentes plataformas LFS.

Por otro lado, el tiempo total necesario para completar el procedimiento fue significativamente mayor con aquellas plataformas que usan un anillo de succión independiente (iFS[®] 150 KHz, FS200[®] y Victus[®]). El LFS Victus[®] emplea 33.40 ± 3.1 segundos, el FS200[®] emplea 29.5 ± 4.4 segundos y el iFS[®] 150 KHz de 25.10 ± 4.26 segundos, siendo no estadísticamente significativa la comparación entre ellos. Por tanto, estos resultados están acordes y pueden explicarse por la tasa de repetición de pulso que

tienen el FS200[®], iFS[®] 150 KHz y Victus[®] (160 KHz para *flaps*). En contraste, LenSx[®] mostró el tiempo quirúrgico total más corto 17.21 ± 0.68 segundos ($p = 0.0001$ en la comparativa entre el resto de LFS) debido a la ausencia del anillo de succión.

Otro tema importante que debe aclararse mejor es si las diferencias en las características de cada dispositivo (cono plano vs. cono curvo; incremento de PIO baja vs. incremento de PIO alta) son clínicamente relevantes en términos de morfología del *flap* y en la obtención de los resultados refractivos postoperatorios. Curiosamente, nuestro grupo ha reportado recientemente la relación entre la PIO, la morfología del *flap* y la densidad óptica que es un indicador de transparencia corneal (ya que mide la luz reflejada de cualquier estructura) al emplear los mismos LFS que conforman el estudio experimental de la presente tesis ²⁸⁹⁻²⁹¹. Nuestro grupo observó que los *flaps* obtenidos con la plataforma IntraLase[®] son más delgados, más cercanos al grosor previsto y más homogéneos en comparación con los LFS que usan cono plano y bajo nivel de PIO (FS200[®]), con cono curvo y baja PIO (LenSx[®]) y cono curvo y alta PIO (Victus[®]). También encontramos una relación clara entre la densidad óptica del *flap* en el postoperatorio temprano y el nivel de PIO. La densidad óptica fue inicialmente más alta en los *flaps* obtenidos con plataformas que inducen un bajo incremento de PIO, es decir, la densidad óptica del *flap* fue de 149.6 y 158.9 unidades de escala de grises o GSU (de su acrónimo en inglés, *Grey Scale Units*) con el FS200[®] y LenSx[®] respectivamente en el postoperatorio inmediato (24 horas) en comparación la plataforma IntraLase iFS[®] 150 KHz (134.5 GSU) que inducen un incremento alto de PIO. Afortunadamente, este edema corneal transitorio encontrado en los ojos LenSx[®] y FS200[®] tiende a disminuir con el tiempo, sin afectar los resultados visuales finales y la transparencia corneal a los 3 meses después de la operación.

Por tanto, creemos que es importante medir los incrementos de PIO inducidos por todos los dispositivos LFS disponibles utilizados para realizar la cirugía Femto-LASIK. Teóricamente, las plataformas que inducen un bajo incremento de PIO, como el LenSx[®], serían más cómodas para los pacientes (sin llegar al *blackout* o pérdida transitoria de la visión por bloqueo sanguíneo momentáneo); sin embargo, una desventaja es que la fijación del globo durante la cirugía podría verse comprometida, causando movimientos oculares inadvertidos o incluso una pérdida de succión en pacientes poco colaboradores. Por el contrario, el aumento significativo de la PIO durante un mayor tiempo quirúrgico, como IntraLase[®] 60 KHz, podría ser un factor de riesgo para complicaciones potenciales del segmento posterior. Por estas razones, creemos que el incremento óptimo de la PIO inducida por un dispositivo LFS debería ser equilibrado; es decir, el LFS ideal debería generar un aumento de PIO lo suficientemente alto como para permitir con seguridad la creación de un *flap* predecible y homogéneo, y a su vez, el incremento de la PIO debe ser lo suficientemente bajo y corto en tiempo para reducir el riesgo de complicaciones a nivel del segmento posterior.

Una limitación del presente estudio es que para el experimento empleamos ojos porcinos recién enucleados, por lo que los resultados que obtuvimos podrían no extrapolarse o asemejarse al comportamiento que pudiera darse en una cirugía Femto-LASIK con pacientes reales. Aun así, al emplear la misma metodología experimental para evaluar la PIO con los cuatro LFS, creemos que las diferencias encontradas entre los láseres sí podrían reproducirse en una situación convencional como es la práctica clínica.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que los dispositivos iFS[®] 150 KHz y Victus[®] inducen un aumento de la PIO significativamente mayor en comparación con el FS200[®]

y LenSx[®]. Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y su posible relevancia clínica en términos de seguridad ocular o el impacto potencial en la calidad del *flap* en cuanto a su morfología.

Autor Revista Año	Ojo	Dispositivo	Cono	Lugar	Tipo PIO	Medida PIO en mmHg (media ± DE)			Tiempo Total segundos (media ± DE)
						Basal	Fase Succión	Creación <i>Flap</i>	
N. Kasetsuwan <i>Cornea</i> 2001	Cadáver	MKT Universal- Keratome (Vacío 488mmHg)	Plano	V	Tiempo Real	Basal 15 ± 0	Fase Succión 93.3 ± 2.63	Creación <i>Flap</i> 82 ± 15	41.5 ± 6.42
	Humano	MKT Universal- Keratome (Vacío 600mmHg)	Plano	V	Tiempo Real	Basal 15.75 ± 1.30	Fase Succión 108 ± 22.1	Creación <i>Flap</i> 92.5 ± 38.9	39.5 ± 02.29
H. Bissen- Miyajima <i>JCRS</i> 2005	Porcino	MKT BD -K3000 (Anillo Succión Un Puerto)	Plano	V	Incremento	Basal 15.4 ± 4.5	Fase Succión 99.1 ± 6.1	NA	4.21 ± 0.24
		MKT BD -K3000 (Anillo Succión Doble Puerto)	Plano	V	Incremento	Basal 15.4 ± 4.5	Fase Succión 99 ± 6.5	NA	4.12 ± 0.33
J.C. Bradley <i>JCRS</i> 2007	Cadáver	MKT Carriazo Barraquer (LMK)	Plano	V	Tiempo Real	Basal Ajustada 15 ± NA	Fijación Vacío 150 ± 30	Aplanación y Corte 175.8 ± 37.6	NA
	Humano	MKT Innovatome (LMK)	Plano	V	Tiempo Real	Basal Ajustada 15 ± NA	Fijación Vacío 135.8 ± 20.8	Aplanación y Corte 151.8 ± 27.4	NA
		MKT Hansatome (LMK)	Plano	V	Tiempo Real	Basal Ajustada 15 ± NA	Fijación Vacío 97.9 ± 31.8	Aplanación y Corte 154.7 ± 33.4	NA
J.L. Hernández- Verdejo <i>IOVS</i> 2007	Porcino	MKT Moria M2	Plano	CA	Tiempo Real	Basal 17.28 ± 3.25	Fase Succión 122.52 ± 30	Creación <i>Flap</i> 160.52 ± 22	36.42 ± 7.48
		IntraLase 60 KHz	Plano	CA	Tiempo Real	Basal 11.5 ± 3.43	Fase Succión 89.24 ± 24.26	Creación <i>Flap</i> 119.33 ± 15.88	92.85 ± 13.49
S.S. Chaurasia <i>IOVS</i> 2010	Conejo Vivo	MKT Moria M2	Plano	CA	Tiempo Real	Basal 13.45 ± 1.65	Succionando 122.51 ± NA	Fase Corte 141.02 ± 20.46	19 ± 2
		VisuMax 200 KHz (<i>Flap</i>)	Curvo	CA	Tiempo Real	Basal 16.47 ± 1.27	Succionando 81.78 ± NA	Fase Corte 62.25 ± 3.28	38 ± 2

Tabla 10. Resumen de publicaciones. Microqueratomo (MKT); desviación estándar (DE); cámara anterior (CA); vítreo (V); microqueratectomía lamelar (LMK).

Autor Revista Año	Ojo	Dispositivo	Cono	Lugar	Tipo PIO	Medida PIO en mmHg (media ± DE)			Tiempo Total segundos (media± DE)
						Basal	Proceso	Corte	
JM. Vetter JRS 2011	Porcino	IntraLase 60 KHz	Plano	V	Media PIO Max	Basal 15-20 ± NA	NA	Corte 135 ± 16	113 ± 16
		Femto LDV	Plano	V	Media PIO Max	Basal 15-20 ± NA	NA	Corte 184 ± 28	67 ± 3
		Femtec	Curvo	V	Media PIO Max	Basal 15-20 ± NA	NA	Corte 205 ± 32	95 ± 25
		VisuMax (Flap)	Curvo	V	Media PIO Max	Basal 15-20 ± NA	NA	Corte 65 ± 20	142 ± 5
M. Ang IOVS 2012	Conejo Vivo	Visumax 500 KHz (Flex)	Curvo	CA	Incremento	Basal 8.9 ± 2.4	Proceso 27.2 ± 1.5	Pico PIO 30.2 ± 1.4	46.1 ± 3.5
		VisuMax (Flap)	Curvo	CA	Incremento	Basal 9.03 ± 2.1	Proceso 26.8 ± 1.2	Pico PIO 30.0 ± 1.6	25.5 ± 2.7
C. Strohmaier IOVS 2013	Cadáver Humano	IntraLase	Plano	V	PIO Max durante procedimiento	Basal 19.3 ± 0.6	NA	328.3 ± 29.8	NA
		Femto LDV	Plano	V	PIO Max durante procedimiento	Basal 17.7 ± 2.9	NA	228.8 ± 28.4	NA
		Schwind SmartTech (Prototipo)	Plano	V	PIO Max durante procedimiento	Basal 20.65 ± 1.9	NA	201.09 ± 21.4	NA
		VisuMax NA - KHz (Flap)	Curvo	V	PIO Max durante procedimiento	Basal 20.5 ± 0.6	NA	104.9 ± 13.4	NA
W. Cheng Curr Eye Res 2018	Conejo	VisuMax 500 KHz (-2.00D)	Curvo	V	Tiempo Real	Basal 15.29 ± 3.06	Succión 83.94 ± 23.87	Corte 74.81 ± 20.64	32.52 ± 1.87
		VisuMax 500 KHz (-6.00D)	Curvo	V	Tiempo Real	Basal 15.04 ± 1.75	Succión 89.17 ± 22.66	Corte 76.94 ± 27.43	
S. Mariacher JCRS 2019	Porcino	Victus 20mmHg	Curvo	CA	Tiempo Real	Basal 20 ± 0.00	Succión 44.63 ± 5.94	Corte 83.03 ± 5.44	NA
		Victus PIO Total	Curvo	CA	Tiempo Real	Basal 20.00 ± 7.09	Succión 42.74 ± 5.77	Corte 79.33 ± 6.55	NA

Tabla 10.1. Tabla continuación de resúmenes de publicaciones. Desviación estándar

(DE); cámara anterior (CA); vítreo (V).

7.2 DISCUSIÓN ESTUDIO EXPERIMENTAL 2: ANÁLISIS DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA MEDIANTE SD-OCT TRAS CIRUGÍA LASIK ASISTIDA POR LÁSER DE FEMTOSEGUNDO

En este segundo estudio, comparamos el espesor de CFNR tras cirugía Femto-LASIK y en un grupo control (LASEK, donde no suceden variaciones de PIO) al mes y a los tres meses de ambas cirugías.

Si analizamos el grupo control (pacientes sometidos a LASEK), encontramos que el grosor de la CFNR no se vio afectado ($p > 0.05$ en todas las variables estudiadas pre y postoperatoriamente) tal y como era esperable. Resultados similares fueron encontrados por N. Sharma y colaboradores ³⁴⁶. Estos autores evaluaron a 20 participantes que fueron asignados al azar a LASIK con MKT y LASEK. Aunque emplearon un dispositivo de TD-OCT, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de espesor de CFNR entre el preoperatorio y postoperatorio (1 mes) después de ambas cirugías. Un estudio posterior más amplio realizado por el mismo grupo ³⁴⁷ confirmó que el LASEK no afecta significativamente al grosor de CFNR de los ojos miopes no glaucomatosos.

Tal y como hemos visto en el estudio anterior, no todas las plataformas LFS generan los mismos incrementos de PIO durante la cirugía; es por ello que decidimos evaluar el efecto que pudiera tener en la CFNR el empleo de una plataforma LFS que induce un marcado incremento de PIO durante la creación del *flap* (siendo en cámara anterior la medida) como es el IntraLase® 60 KHz. Recordemos que el LFS IntraLase® 60 KHz utiliza un cono plano e induce un incremento importante de PIO (89.24 ± 24.57 mmHg y 119.0 ± 17.01 mmHg durante las fases de succión y corte respectivamente) durante un periodo de

tiempo relativamente largo (92.85 ± 13.49 segundos) ¹⁷⁹. Así, en nuestro estudio, en el grupo de Femto-LASIK los valores postoperatorios para el espesor medio y el espesor del sector T-I fueron estadísticamente más altos que los preoperatorios ($p = 0.008$ y $p = 0.02$ respectivamente). En el caso del espesor medio, este cambio representa un aumento del 0.7%, mientras que en el caso del espesor del cuadrante T-I, el cambio representa un aumento del 0.6%. No se detectó ninguna otra diferencia estadísticamente significativa entre los valores preoperatorios y postoperatorios para el resto de los parámetros analizados del grupo Femto-LASIK. La razón de la diferencia estadística entre los valores preoperatorios y postoperatorios en el grosor medio y T-I de la CFNR observada en el grupo Femto-LASIK no está clara. Una posible explicación podría ser que los cambios corneales inducidos por el Femto-LASIK podrían haber afectado a la adquisición de las imágenes en la visita postoperatoria. A la misma conclusión llegan L. Feng y colaboradores ³⁴⁸ en su estudio empleando un dispositivo de TD-OCT. No detectaron diferencias estadísticamente significativas (pre y post) en el área del disco, el área del borde, la relación copa / disco o el espesor foveal promedio pero sí encontraron que el volumen macular total fue significativamente mayor a los 3 meses después de la cirugía ($p = 0.003$). Destacan que el cambio en el volumen macular total mostró una correlación significativa con el cambio inducido por el tratamiento en el EE, la curvatura corneal máxima y mínima, y la profundidad de la ablación corneal. Estos autores no ofrecen una explicación para este fenómeno entre la correlación entre los cambios corneales y el aumento aparente del volumen macular, pero podría deberse más a un artefacto óptico inducido por la cirugía que a un verdadero edema macular. Sin embargo, esta hipótesis no encajaría en nuestro estudio ya que en el grupo control, empatado por edad y defecto refractivo al grupo Femto-LASIK, y por tanto en el que se esperarían cambios corneales similares, no se detectaron cambios pre y postoperatorios en la CFNR. Otra explicación

al aumento del grosor postoperatorio de la CFNR podría ser por un edema axonal. Los incrementos de PIO durante el Femto-LASIK podrían impedir el flujo sanguíneo ocular y el transporte axoplásmico, causando así un edema retiniano en el postoperatorio. Sin embargo, creemos que este mecanismo no explica nuestros resultados, ya que no existen estudios de edema retiniano que se inicien en el postoperatorio inmediato a la cirugía y que permanezcan en el tiempo.

Lo que sí está descrito en dos trabajos es el edema subclínico y transitorio de la retina. J. Zhang y colaboradores³⁵⁷ compararon el efecto de la succión en el espesor macular, en las CGR y en la CFNR medidos con SD-OCT (RTVue® OCT-100) en pacientes sometidos a LASIK con MKT (Moria® M2) y Femto-LASIK (Femto LDV®). Las medidas se realizaron antes, en el postoperatorio reciente (30 minutos), a las 24 horas, a los 3 días, a la semana, al mes, a los tres meses y al año de la cirugía. Estos autores encontraron un engrosamiento en el grosor macular y un adelgazamiento de la CFNR en el postoperatorio inmediato (a los 30 minutos) en ambos grupos (MKT y Femto-LASIK). Remarcan que estas variaciones, aunque sean estadísticamente significativas, no parecen tener consecuencias clínicas, ya que las variaciones en los espesores se recuperan en la revisión de las 24 horas y se mantienen estadísticamente similares en todo el seguimiento. Sugieren que el efecto de la succión en ambos procedimientos podría causar el edema tan localizado en la mácula y el adelgazamiento de la CFNR, ya que incrementos en la PIO de 10 mmHg tiene un efecto directo en la microcirculación sanguínea de la retina, disminuyendo entre un 7.5-8.5% el flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico, dando lugar a una isquemia transitoria y en consecuencia a un adelgazamiento de la CFNR. Curiosamente, estos mismo autores J. Zhang y colaboradores³⁵⁶ compararon el efecto de la succión en el espesor macular, en las CGR y en el espesor de la CFNR en pacientes

sometidos a SMILE y Femto-LASIK; ambos procedimientos se realizaron con el LFS VisuMax[®] (de cono curvo y bajos incrementos de PIO). Los espesores maculares, CGR y de CFNR, se midieron con SD-OCT (RTVue OCT-100[®]). Incluyeron 194 ojos en total: 95 ojos de 49 pacientes en el grupo 1 (SMILE) y 101 ojos de 54 pacientes en el grupo 2 (Femto-LASIK). Las medidas se realizaron antes, en el postoperatorio reciente (30 minutos), a las 24 horas, a los 3 días, a la semana, al mes, a los tres meses y al año de la cirugía. Concluyen que el espesor de la CFNR es ligeramente menor en ambos grupos sin ser estadísticamente significativo, confirmando que las PIO bajas no alteran el grosor de la CFNR.

El LFS que utilizamos en el estudio actual (IntraLase[®] 60 KHz) fue de los primeros en ser aprobado por la FDA, por lo que la mayoría de la evidencia científica se ha producido sobre este dispositivo en particular, corroborando su perfil de eficacia y seguridad en cirugía refractiva corneal ²¹⁹. En la literatura encontramos solo el estudio de M. Hosny y colaboradores ³⁵⁵ donde emplearon el iFS[®] 150 KHz (recordemos que es un LFS de la familia IntraLase[®], el más actual, que emplea un cono plano y que genera un incremento alto en la PIO). Evaluaron los cuatro cuadrantes (superior, inferior, temporal y nasal) y la media total sobre el nervio óptico con el dispositivo de SD-OCT Cirrus[®] (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, EE. UU.). El estudio reclutó a 20 mujeres (40 ojos); 20 ojos fueron sometidos a LASIK con MKT (Moria[®] M2) y otros 20 fueron sometidos a Femto-LASIK. Las medidas se realizaron antes y al mes de la cirugía solamente. En ninguno de los parámetros evaluados se evidenció adelgazamiento de la CFNR en la comparativa preoperatoria y postoperatoria (al mes). Además, el periodo de succión según estos autores con el MKT fue de 22 ± 1.2 segundos y con el LFS fue de 41 ± 0.8 segundos. Aun siendo el doble de tiempo con el LFS, ningún parámetro cambió de una manera

estadísticamente significativa. Estos resultados de espesor de CFNR a un mes después de emplear el iFS® 150 KHz parecen no estar acordes a los resultados de nuestro estudio a tres meses donde empleamos el IntraLase® 60 KHz (que es la versión anterior). Desafortunadamente cualquier explicación de nuestros resultados es inevitablemente hipotética y no puede ser respaldada adecuadamente por la literatura existente. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las diferencias observadas en nuestro estudio entre los valores de CFNR en el preoperatorio y en el postoperatorio son particularmente pequeñas: el cambio medio en el grosor promedio fue de 0.67 μm (aumento del 0.7%) y el cambio medio en el sector T-I fue de 0.92 μm (0.6% de aumento). Estos valores están muy por debajo de los límites de resolución axial ($\sim 5 \mu\text{m}$) de la mayoría de los dispositivos de SD-OCT disponibles que existen actualmente en el mercado.

A tenor de los resultados vistos hasta ahora, no podemos asumir una relación entre el incremento de PIO en la cirugía refractiva y el espesor de la CFNR en el postoperatorio inmediato. No parece haber una causalidad directa entre ambas variables. Basándonos en la teoría de que una PIO más baja durante la creación de un *flap* corneal podría ofrecer mayor seguridad (en términos de un posible menor riesgo de adelgazamiento de la CFNR), esto podría ser cierto ³⁵⁶ pero hasta donde sabemos, falta evidencia que respalde esta suposición. Como hemos visto en nuestro segundo estudio, no encontramos un adelgazamiento detectable de la CFNR en ojos miopes sanos, a pesar del hecho de que se alcanzan niveles de PIO intraoperatorios bastante altos durante un periodo relativamente largo con el LFS IntraLase® 60 KHz durante la cirugía Femto-LASIK. Cabe recordar que el LFS IntraLase® 60 KHz es, según nuestros estudios, el LFS que más incrementa la PIO durante la creación del *flap* por lo que resulta tranquilizador saber que dicho LFS no parece alterar el espesor de CFNR de manera importante ³⁵⁵. Además, los *flaps* obtenidos

con los LFS en condiciones de PIO altas son más homogéneos y están más próximos al espesor objetivo ²⁸⁹⁻²⁹¹. En este sentido, encontramos también que el incremento de la PIO inducida en LASIK asistido por MKT (que es mayor que en la cirugía Femto-LASIK) en general tampoco causa ningún adelgazamiento medible de la CFNR en ojos sanos medido con SD-OCT ^{339,345,346,355,393}.

Por tanto, basándonos en nuestros resultados, podemos afirmar que el incremento súbito de la PIO inducida por un LFS de alta presión como el IntraLase® 60 KHz no induce una disminución en el espesor de la CFNR a los tres meses, actuando de forma similar a como lo hace un procedimiento de superficie (sin incremento de PIO) como es la cirugía LASEK.

7.3 DISCUSIÓN ESTUDIO EXPERIMENTAL 3: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ELÉCTRICA DE LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA TRAS CIRUGÍA FEMTO-LASIK

En este estudio piloto sobre la función eléctrica de las CGR medida mediante pERG tras realizar una cirugía Femto-LASIK empleando para ello un LFS que induce un incremento súbito y marcado de la PIO durante la cirugía como es el IntraLase® 60 KHz, no encontramos diferencias en la comparación (16 horas postoperatorio vs. 1 mes postoperatorio) de los valores estudiados en alto contraste (Magnitud, MagnitudD, MagD / Mag Ratio y SNR). Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los registros pERG (16 horas vs. 1 mes postoperatorio) en ninguna de las variables analizadas de bajo contraste, salvo al comparar el valor de Magnitud que aumentó de $1.21 \pm 0.2 \mu\text{V}$ (16 horas) a $1.39 \pm 0.29 \mu\text{V}$ (1 mes) ($p = 0.03$).

Esto hace sospechar que existe una disfunción de la actividad eléctrica de las células ganglionares retinianas en el postoperatorio inmediato, que es leve en intensidad y transitoria en el tiempo. Encontrar anomalías en un registro pERG con protocolo PERGLA en ausencia de daño estructural en la CFNR, podría ser sugestivo de una alteración neural conocida como neurapraxia, es decir, que existe un daño funcional precoz en las CGR pero que estas siguen siendo viables y funcionales.

Solo hemos detectado una disminución leve en el valor de Magnitud para estímulos de bajo contraste cuando se realizó pERG a las 16 horas después de la operación que se recupera al mes de la cirugía. Sin embargo, este hallazgo debe ser tomado con cautela ya que los valores de Magnitud, MagnitudD y MagD / Mag Ratio en bajo contraste no presentan valores normativos como sí ocurre con los de alto contraste. Este hecho se

explica porque cuando estimulamos la retina con patrones de bajo contraste se obtienen valores más débiles, siendo menos repetibles y reproducibles dichos valores, por lo que podría darse que los resultados obtenidos a las 16 horas postoperatorias, aun siendo menores que los obtenidos al mes, estuvieran dentro de la normalidad estadística. A pesar de ello, y aunque este cambio es leve en intensidad, el hecho de que su valor se incrementa, de forma estadísticamente significativa al mes del postoperatorio, es altamente sugestivo de la existencia de una alteración funcional real en el postoperatorio inmediato de la cirugía.

Solo encontramos un estudio donde se emplea el mismo dispositivo de medida para el pERG que utilizamos nosotros, el dispositivo Diopsys[®] NOVA (Diopsys Inc., Pine Brook, NJ, EE. UU.). K. Gillmann y colaboradores ³⁷³ estudiaron la repetibilidad y fiabilidad de las mediciones en 20 pacientes caucásicos sanos. Encontraron que los valores de Magnitud, MagnitudD y SNR son altamente reproducibles y repetibles cuando el estímulo es de alto contraste. De todos los parámetros observados, el MagD / Mag Ratio fue el menos repetible y reproducible en alto contraste. Dado que este parámetro se emplea para monitorizar el seguimiento de la enfermedad, los autores sugieren que el incremento de la variabilidad podría ser un factor de disfunción en las CGR. Sin embargo, el hecho de que la repetibilidad y reproducibilidad de MagD / Mag Ratio fuera baja en un grupo de sujetos sanos sin comorbilidades conocidas desafía la teoría que vincula la variabilidad directamente con la progresión de la enfermedad. Otro dato interesante que encuentran estos autores es que es este mismo valor en bajo contraste fue altamente repetible, posiblemente por el hecho de que en bajos contrastes la amplitud recogida es menor, enmascarando las discrepancias entre Magnitud y MagnitudD.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa la función eléctrica de las CGR tras una cirugía de Femto-LASIK. A tenor de nuestros resultados, la cirugía Femto-LASIK parece inducir un defecto leve y transitorio en la función de las células ganglionares de la retina en ojos miopes sanos. Podría ser que diferentes CGR del mismo individuo o de individuos diferentes requirieran de un nivel de estrés variable para convertirse en disfuncionales, y ser capaz de identificar aquellos ojos más vulnerables al daño ofrecería una ventaja en el abordaje terapéutico del glaucoma. Así, pruebas de provocación clásicas en el diagnóstico del glaucoma como el de la posición invertida (cabeza abajo) ³⁸¹ han puesto de manifiesto que el comportamiento del pERG registrado en cada paciente podría ser un marcador precoz para un futuro desarrollo de glaucoma. Del mismo modo podríamos inferir a partir de los resultados de nuestro estudio piloto que aquellos ojos miopes que sufren mayores cambios en su pERG tras ser sometidos al estrés del aumento brusco de PIO en una cirugía Femto-LASIK podrían tener una mayor vulnerabilidad de sus CGR al daño y quizá tener un cierto valor predictivo de daño en el futuro. Esto puede deberse a que los ojos miopes, sobre todo cuando sobrepasan las 4 D de miopía, son más susceptibles de sufrir glaucoma que los ojos no miopes ³⁹⁴. Por lo que las diferencias morfológicas y estructurales de las capas externas de los ojos miopes podrían condicionar una menor resistencia al efecto nocivo del incremento de la PIO.

Una de las limitaciones principales de nuestro estudio es el número de ojos evaluados: es posible que un mayor tamaño muestral pudiera arrojar conclusiones más robustas, y que pudiera detectar diferencias en un mayor número de parámetros del pERG, pero creemos no obstante, que el presente estudio permite orientarnos de una manera aproximada a la situación funcional de las CGR tras una cirugía Femto-LASIK.

Otra limitación de este estudio piloto es el tiempo en el que se realizaron las medidas (16 horas y mes), ya que podrían suponer un seguimiento corto. Por tanto, se requieren más estudios con un mayor número de ojos y mayor seguimiento en el tiempo para poder evaluar la evolución en los cambios en la función eléctrica de las CGR tras ser sometidas a un estrés agudo como es un aumento brusco de PIO en el transcurso de una cirugía Femto-LASIK.

Como hemos visto, durante el proceso de creación del *flap* en una cirugía refractiva para el tratamiento de la miopía mediante Femto-LASIK, es necesaria la creación de un vacío mediante la aplicación de un anillo de succión. Esto supone incrementar la PIO de forma aguda y brusca. Aunque parece que esta elevación de PIO no se sigue de un deterioro estructural en la CFNR medida mediante SD-OCT, desconocemos el impacto que podría tener en las CGR, sobre todo en ojos más vulnerables como los miopes. El efecto deletéreo de la PIO sobre CGR vulnerables podría pasar desapercibido si solo analizamos su estructura mediante OCT; sin embargo, es posible que el análisis de la actividad eléctrica de las CGR mediante pERG pudiera detectar de forma más precoz un mal funcionamiento de estas células cuando son sometidas a estrés y tener cierto valor predictivo de qué pacientes son más susceptibles de tener glaucoma en el futuro.

Por tanto, basándonos en nuestros resultados, podemos afirmar que la cirugía Femto-LASIK empleando el LFS IntraLase® 60 KHz induce una leve alteración transitoria en la función de las CGR en el postoperatorio inmediato (a las 16 horas postoperatorias). Esta disminución de la actividad eléctrica de las CGR se recupera al mes de la intervención. Aun así, esta disminución de la función de las CGR a las 16 horas parece no ser clínicamente relevante.

8. CONCLUSIONES

A continuación se exponen las conclusiones que podemos obtener de los resultados de los tres estudios que conforman esta tesis doctoral:

- De los cuatro LFS estudiados, el IntraLase iFS[®] 150 KHz es el que genera mayor incremento de PIO en la realización del *flap* corneal, tanto en la fase de succión como en la fase de corte.
- En la fase de succión, los LFS que emplean conos de aplanación planos (iFS[®] 150 KHz y FS200[®]) incrementan más la PIO que los conos de aplanación curvos (Victus[®]).
- En la fase de corte, no todos los LFS que emplean conos planos incrementan más la PIO [iFS[®] 150 KHz (plano) > Victus[®] (curvo) > FS200[®] (plano) > LenSx[®] (curvo)].
- El LFS LenSx[®] es el que menor incremento de PIO genera y es también el que menos tiempo tarda en crear el *flap* corneal.
- El espesor de la CFNR no se ve alterada a los tres meses tanto si se realiza un *flap* corneal con el LFS IntraLase[®] 60 KHz como una ablación de superficie tipo LASEK.
- La función eléctrica de las células ganglionares de la retina medida mediante pERG con protocolo PERGLA parece disminuir a las 16 horas de la intervención de un Femto-LASIK con el LFS IntraLase[®] 60 KHz, recuperándose al mes de la cirugía.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Snellen H. Die richtunge des hauptmeridiane des astigmatishen auges. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1869; 15: 199–207.
2. Donders FC. On the anomalies of accomodation and refraction of the eye. *Hatton Press*; London 1864.
3. Schiötz LJ. Hin Fall von hochgradigem Hornhautstastigmatismus nach Staarextraction: Bessergung auf operativem Wege. *Arch Augenheilkd*; 19885;15.
4. Lans Lj. Experimentelle Untersuchungen uber Entstehung von Astigmatismus durch nicht-perforirende corneawunde. *Graefes Arch Ophthalmol* 1898; 45: 117–152.
5. Sato T. Treatment of conical cornea (incision of Descemet's membrane). *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1939; 43: 544–555.
6. Sato T. Crosswise incisions of Descemet's membrane for the treatment of advanced keratoconus. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1942; 46: 469–470.
7. Sato T. Experimental study on surgical correction of astigmatism. *Juntendo Kenkyukaizasshi* 1943; 589: 37–39.
8. Sato T. Posterior incision of cornea; surgical treatment for conical cornea and astigmatism. *Am J Ophthalmol* 1950; 33: 943–948.
9. Akiyama K. The surgical treatment for myopia (third report). Anterior and posterior incisions. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1955; 59: 797–835.
10. Sato T, Akiyama K, Shibata H. A new surgical approach to myopia. *Am J Ophthalmol* 1953; 36: 823–829.
11. Kawano H, Uesugi Y, Nakayasu K, et al. Long-term follow-up for bullous keratopathy after sato-type anterior-posterior corneal refractive surgery. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 1154–1155.
12. Yenaliyev FS. Experience in surgical treatment of progressive myopia. *Vestn Oftalmol* 1978; 3: 52.
13. Fyodorov SN, Durnev VV. Operation of dosaged dissection of corneal circular ligament in cases of myopia of mild degree. *Ann Ophthalmol* 1979; 11(12): 1885–1890.
14. Bores LD. Radial keratotomy. I. A safe, effective way to correct a handicap. *Surv Ophthalmol* 1983; 28: 101–105.
15. Bores LD, Myers W, Cowden J. Radial keratotomy: an analysis of the American experience. *Ann Ophthalmol* 1981; 13: 941–948.
16. Durnev V. Characteristic of myopic surgical correction after performing 16 and 32 primary anterior radial non-perforating incisions. *Surg Refract Anom Eye*; Ivashina AI, Kolmanovskii SA eds. Moscow Scientific Research Institute for Eye Microsurgery, 1981.
17. Waring GO, Moffitt SD, Gelender H, et al. Rationale for and design of the National Eye Institute Prospective Evaluation of Radial Keratotomy (PERK) Study. *Ophthalmology* 1983; 90: 40–58.
18. Waring GO 3rd, Lynn MJ, MsDonell PJ. Results of the propective evaluation of radial keratotomy (PERK) study 10 years after surgery. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1298–1308.
19. Waring GO 3rd, Lynn MJ, Gelender H. Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study one year after surgery. *Ophthalmology* 1985; 92: 177–98, 307.
20. McAlinden C, Pesudovs K, Moore JE. The development of an instrument to measure quality of vision: the Quality of Vision (QoV) questionnaire. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5537–5545.
21. Mendez A. Hexagonal keratotomy for hyperopia. *Proc Keratorefractive Soc*; New

- Orleans 1986.
22. Yamashita T, Schneider M, Fuerst D, et al. Hexagonal keratotomy reduces hyperopia after radial keratotomy in rabbits. *J Refract Surg* 1986; 2: 261–264.
 23. Gilbert M, Firedlander M, Aiello J, et al. Hexagonal keratotomy in human cadaver eyes. *J Refract Surg* 1988; 4: 12–14.
 24. Neumann AC, McCarthy GR. Hexagonal keratotomy for correction of low hyperopia: preliminary results of a prospective study. *J Cataract Refract Surg* 1988; 14: 265–269.
 25. Grady FJ. Hexagonal keratotomy for corneal steepening. *Ophthalmic Surg* 1988; 19: 622–623.
 26. Casebeer JC, Philips SG. Hexagonal keratotomy. An historical review and assessment of 46 cases. *Ophthalmol Clin North Am* 1992; 5: 727–744.
 27. Tamura M, Mamalis N, Kresiler KR, et al. Complications of hexagonal keratotomy following radial keratotomy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1351–1352.
 28. Mehta P, Rathi VM, Murthy SI. Deep anterior lamellar keratoplasty for the management of iatrogenic keratectasia occurring after hexagonal keratotomy. *Indian J Ophthalmol* 2012; 60: 139–141.
 29. Basuk W, Zisman M, Waring GO 3rd, et al. Complications of hexagonal keratotomy. *Am J Ophthalmology* 1994; 117: 37–49.
 30. Fyodorov SN, Durnev VV. Surgical correction of complicated myopic astigmatism by means of dissection of circular ligament of cornea. *Ann Ophthalmol* 1981; 13: 115–118.
 31. Thornton SP, Sanders DR. Graded non-intersecting transverse incisions for correction of the idiopathic astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 1987; 13: 27–31.
 32. Price FW, Grene RB, Marks RG, et al. Astigmatism reduction clinical trial: a multicenter prospective evaluation of the predictability of arcuate keratotomy. Evaluation of surgical nomogram predictability. ARCT- study group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 277–282.
 33. Müller-Jensen K, Fischer P, Siepe U. Limbal relaxing incision to correct astigmatism in clear corneal cataract surgery. *J Refract Surg* 1999; 15: 586–589.
 34. Barraquer JI. Queratoplastia refractiva. *Estud Inf* 1949; 10: 2–21.
 35. Barraquer JI. Method for cutting lamellar grafts in frozen corneas: new orientations for refractive surgery. *Arch Soc Am Ophthalmol* 1958; 233.
 36. Barraquer JI. Keratomileusis for the correction of myopia. *Ann Inst Barraquer* 1964; 5: 209–229.
 37. Swinger CA, Barker BA. Prospective evaluation of myopic keratomileusis. *Ophthalmology* 1984; 91: 785–792.
 38. Barraquer JI. Keratomileusis for myopia and aphakia. *Ophthalmology* 1981; 88: 701–708.
 39. Swinger CA, Krumeich J, Cassiday D. Planar lamellar refractive keratoplasty. *J Refract Surg* 1986; 1986;2: 17–24.
 40. Laroche L, Gauthier L, Thenot JC, et al. Nonfreeze myopic keratomileusis for myopia in 158 eyes. *J Refract Corneal Surg* 1994; 10: 400–412.
 41. Colin J, Mimouni F, Robinet A, et al. The surgical treatment of high myopia: comparison of epikeratoplasty, keratomileusis and minus power anterior chamber lenses. *Refract Corneal Surg* 1990; 6: 245–251.
 42. Kaufman HE. The correction of aphakia. XXXVI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 1–10.
 43. Werblin TP, Kaufman HE, Friedlander MH, et al. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. III. Preliminary results of a prospective clinical trial. *Arch*

- Ophthalmol* 1981; 99: 1957–1960.
44. McDonald MB, Kaufman HE, Durrie DS, et al. Epikeratophakia for keratoconus. The nationwide study. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1294–1300.
 45. McDonald MB, Klyce SD, Suarez H, et al. Epikeratophakia for myopia correction. *Ophthalmology* 1985; 92: 1417–1422.
 46. Morgan KS, McDonald MB, Hiles DA, et al. The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in children. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 366–374.
 47. McDonald MB, Kaufman HE, Aquavella JV, et al. The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in adults. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 358–365.
 48. Ruiz LA. Lamellar keratectomy for hyperopia. *Kerato Refract Soc Annu Meet*; Dallas 1987.
 49. Lyle WA, Jin GJ. Hyperopic automated lamellar keratoplasty: complications and visual results. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 425–428.
 50. Nordan LT. Keratomileusis. *Int Ophthalmol Clin* 1991; 31: 7–12.
 51. Barraquer C, Gutierrez AM, Espinosa A. Myopic keratomileusis: short-term results. *Refract Corneal Surg* 1989; 5: 307–313.
 52. Krumeich JH, Swinger CA. The planar nonfreeze lamellar refractive keratoplasty techniques. *Highlights Ophthalmol 30th Anniv Ed Refract Surg Masters*; Coral Gables, Florida, 1987.
 53. Pallikaris IG, Papadaki T, Azar DT, et al. History of LASIK, 1st edn. *Inf Healthc* 2002.
 54. Lyle WA, Jin GJ. Initial results of automated lamellar keratoplasty for correction of myopia: one year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22: 31–43.
 55. Slade SG, Updegraff SA. Complications of automated lamellar keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1092–1093.
 56. Binder PS. Refractive surgery: its current status and its future. *CLAO J* 1985; 11: 358–375.
 57. Fleming JF, Reynolds AE, Kilmer L, et al. The intrastromal corneal ring: two cases in rabbits. *J Refract Surg* 1987; 3: 227–232.
 58. Fleming JF, Wan WL, Schanzlin DJ. The theory of corneal curvature change with the Intraestromal Corneal Ring. *CLAO J* 1989; 15: 146–150.
 59. Nose W, Neves RA, Chanzlin DJ, et al. Intrastromal corneal ring-one-year results of firts implants in humans: a preliminary non-functional eye study. *Refract Corneal Surg* 1993; 9: 452–458.
 60. Rapuano CJ, Sugar A, Koch DD, et al. Intrastromal corneal ring segments for low myopia: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2001; 108: 1922–1928.
 61. Asbell P, Uçakhan O. Long-term follow-up of Intacs from a single center. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 1456–1468.
 62. Schanzlin DJ, Abbott RL, Asbell PA, et al. Two-year outcomes of intrastromal corneal ring segments for the correction of myopia. *Ophthalmology* 2001; 108: 1688–1694.
 63. Colin J, Cochener B, Savary G, et al. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 1117–1122.
 64. Siganos CS, Kymionis GD, Astyrakakis N, et al. Management of corneal ectasia after laser in situ keratomileusis with INTACS. *J Refract Surg* 2002; 18: 43–46.
 65. Alió J, Salem T, Artola A, et al. Intracorneal rings to correct corneal ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 1568–1574.
 66. Alió JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 978–985.

67. Hellstedt T, Mäkelä J, Uusitalo R, et al. Treating keratoconus with intacs corneal ring segments. *J Refract Surg* 2005; 21: 236–246.
68. Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 812–820.
69. Ferrara de A, Cunha P. Técnica quirúrgica para correção de miopia; Anel corneano intraestromal. *Rev Bras Oftalmol* 1995; 54: 577–588.
70. Rabinowitz YS, Li X, Ignacio TS, et al. INTACS inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2006; 22: 764–771.
71. Carrasquillo KG, Rand J, Talamo JH. Intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia: mechanical versus femtosecond laser-assisted channel creation. *Cornea* 2007; 26: 956–962.
72. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1303–1314.
73. Talamo JH, Krueger RR. *The Excimer Manual. A clinician's guide to Excimer Laser Surgery*. Little Brown Company, 1997.
74. Puliafito CA, Stern D, Krueger RR, et al. High-speed photography of excimer laser ablation of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1255–1259.
75. Krueger RR, Trokel SL, Schubert HD. Interaction of ultraviolet laser light with the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1455–1464.
76. Hardten DR, Hauswirth SG. Comparison of designs of laser systems utilized for refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 213–219.
77. Puliafito CA, Wong K, Steinert RF. Quantitative and ultrastructural studies of excimer laser ablation of the cornea at 193 and 248 nanometers. *Lasers Surg Med* 1987; 7: 155–159.
78. Peyman GA, Kuszak JR, Bertram BA, et al. Comparison of the effects of argon fluoride (ArF) and krypton fluoride (KrF) excimer lasers on ocular structures. *Int Ophthalmol* 1985; 8: 199–209.
79. Peyman GA, Kuszak JR, Weckstrom K, et al. Effects of XeCl excimer laser on the eyelid and anterior segment structures. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 118–122.
80. Marshall J, Trokel S, Rothery S, et al. A comparative study of corneal incisions induced by diamond and steel knives and two ultraviolet radiations from an excimer laser. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 482–501.
81. O'Brart DPS, Marshall J, Wu H, et al. Background of excimer laser refractive surgery. *Refract Surg*; Wu H, Thompson V, Steinert R eds. New York, 1999.
82. Boyd BJ, Agarwal S, Agarwal A. *Entendiendo los laser refractivos. LASIK: presente y futuro*. Panama, Highlights of Ophthalmology, 2001.
83. Dimitri T. Azar. Cirugía Refractiva. *Mosby Elsevier Segunda Ed*; D Gatinel, T Hoang-Xuan eds. 2008.
84. Assouline M, Moossavi J, Müller-Steinwachs M, et al. PMMA model of steep central islands induced by excimer laser photorefractive keratectomy. *Surv Ophthalmol* 1997; 42 Suppl 1: S35-51.
85. Oshika T, Klyce SD, Smolek MK, et al. Corneal hydration and central islands after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1575–1580.
86. Krueger RR, Saedy NF, McDonnell PJ. Clinical analysis of steep central islands after excimer laser photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 377–381.
87. Lubatschowski H, Kermani O, Welling H, et al. A scanning and rotating slit arF excimer laser delivery system for refractive surgery. *J Refract Surg* 1998; 14: S186-

- 191.
88. Pettit GH. The Alcon/Summit/Autonomous perspective on fixed vs. variable spot ablation. *J Refract Surg* 2001; 17: S592-593.
 89. Fiore T, Carones F, Brancato R. Broad beam vs. flying spot excimer laser: refractive and videokeratographic outcomes of two different ablation profiles after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2001; 17: 534–541.
 90. Porter J, Yoon G, MacRae S, et al. Surgeon offsets and dynamic eye movements in laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2058–2066.
 91. Gobbi PG, Carones F, Brancato R, et al. Automatic eye tracker for excimer laser photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1995; 11: S337-342.
 92. Pallikaris I, McDonald MB, Siganos D, et al. Tracker-assisted photorefractive keratectomy for myopia of -1 to -6 diopters. *J Refract Surg* 1996; 12: 240–247.
 93. McDonald MB, Deitz MR, Frantz JM, et al. Photorefractive keratectomy for low-to-moderate myopia and astigmatism with a small-beam, tracker-directed excimer laser. *Ophthalmology* 1999; 106: 1481–1488.
 94. Maiman TH. Stimulated optical radiation in ruby masers and superconductors. *Nature* 1960; 187: 493–494.
 95. Schawlow AL, Townes CH. Infrared and optical masers. *Phys Rev* 1958; 112: 1940–1949.
 96. Schawlow AL. Significance of the results of microwave spectroscopy for nuclear theory. *Ann N Y Acad Sci* 1952; 55: 955–965.
 97. Srinivasan R. Kinetics of the ablative photodecomposition of organic polymers in the far ultraviolet (193nm). *J Vac Sci Technol B* 1983; 1: 923–926.
 98. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 710–715.
 99. Marshall J, Trokel S, Rothery S, et al. An ultrastructural study of corneal incisions induced by an excimer laser at 193 nm. *Ophthalmology* 1985; 92: 749–758.
 100. Kerr-Muir MG, Trokel SL, Marshall J, et al. Ultrastructural comparison of conventional surgical and argon fluoride excimer laser keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 448–453.
 101. Seiler T. Phhotorefractive keratectomy: European experience. *Excimer Laser Surg Cornea*; Thompson FB, McDonell PJ, eds. New York 1993.
 102. Marshall J, Trokel SL, Rothery S, et al. Photoablative reprofiling of the cornea using an excimer laser: photorefractive keratectomy. *Laser Ophthalmol* 1986; 1: 21–48.
 103. McDonald MB, Kaufman HE, Frantz JM, et al. Excimer laser ablation in a human eye. Case report. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 641–642.
 104. FDA-Approved Lasers for PRK and Other Refractive Surgeries. *FDA*, <https://www.fda.gov/medical-devices/lasik/fda-approved-lasers-prk-and-other-refractive-surgeries>.
 105. Somani SN, Moshirfar M, Patel BC. Photorefractive Keratectomy. In: *StatPearls*. 2021.
 106. Alvarez MT, Figueroa MS, Teus MA. Toxic keratolysis from combined use of nonsteroid anti-inflammatory drugs and topical steroids following vitreoretinal surgery. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 582–587.
 107. Stephenson CG, Gartry DS, O’Brart DP, et al. Photorefractive keratectomy. A 6-year follow-up study. *Ophthalmology* 1998; 105: 273–281.
 108. D’Oria F, Fernández-Buenaga R, Casanova L, et al. Surface ablation outcomes in high myopia with different epithelium removal techniques. *J Cataract Refract Surg* 2021; 47: 1175–1182.

109. Hashemi H, Alvani A, Aghamirsalim M, et al. Comparison of transepithelial and conventional photorefractive keratectomy in myopic and myopic astigmatism patients: a randomized contralateral trial. *BMC Ophthalmol* 2022; 22: 68.
110. Sher NA, Frantz JM, Talley A, et al. Topical diclofenac in the treatment of ocular pain after excimer photorefractive keratectomy. *Refract Corneal Surg* 1993; 9: 425–436.
111. Kourenkov VV, Mytiagina ON, Kasparov AA, et al. Stimulating re-epithelialization after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1999; 15: S234–237.
112. Hanna C, O’Brien JE. Cell production and migration in the epithelial layer of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1960; 64: 536–539.
113. Zagon IS, Sassani JW, Ruth TB, et al. Epithelial adhesion complexes and organ culture of the human cornea. *Brain Res* 2001; 900: 205–213.
114. Li Y, Tan O, Brass R, et al. Corneal Epithelial Thickness Mapping by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography in Normal and Keratoconic Eyes. *Ophthalmology* 2012; 119: 2425–2433.
115. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25: 604–610.
116. Patel S, Marshall J, Fitzke FW. Refractive index of the human corneal epithelium and stroma. *J Refract Surg* 1995; 11: 100–105.
117. Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1988; 14: 46–52.
118. O’Brart DP, Gartry DS, Lohmann CP, et al. Excimer laser photorefractive keratectomy for myopia: comparison of 4.00- and 5.00-millimeter ablation zones. *J Refract Corneal Surg* 1994; 10: 87–94.
119. Gartry DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Photorefractive keratectomy with an argon fluoride excimer laser: a clinical study. *Refract Corneal Surg* 1991; 7: 420–435.
120. O’Brart DP, Lohmann CP, Fitzke FW, et al. Night vision after excimer laser photorefractive keratectomy: haze and halos. *Eur J Ophthalmol* 1994; 4: 43–51.
121. Corbett MC, Verma S, O’Brart DP, et al. Effect of ablation profile on wound healing and visual performance 1 year after excimer laser photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 224–234.
122. O’Brart DP, Corbett MC, Lohmann CP, et al. The effects of ablation diameter on the outcome of excimer laser photorefractive keratectomy. A prospective, randomized, double-blind study. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 438–443.
123. Rajan MS, O’Brart D, Jaycock P, et al. Effects of ablation diameter on long-term refractive stability and corneal transparency after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 2006; 113: 1798–1806.
124. Kremer I, Kaplan A, Novikov I, et al. Patterns of late corneal scarring after photorefractive keratectomy in high and severe myopia. *Ophthalmology* 1999; 106: 467–473.
125. Gartry DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Excimer laser photorefractive keratectomy. 18-month follow-up. *Ophthalmology* 1992; 99: 1209–1219.
126. Lohmann CP, Reischl U, Marshall J. Regression and epithelial hyperplasia after myopic photorefractive keratectomy in a human cornea. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 712–715.
127. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, et al. Epithelial Thickness After Hyperopic LASIK: Three-Dimensional Display with Artemis Very High-Frequency Digital Ultrasound. *J Refract Surg* 2010; 26: 555–564.
128. Gipson IK. Corneal epithelial and stromal reactions to excimer laser photorefractive

- keratectomy. I. Concerns regarding the response of the corneal epithelium to excimer laser ablation. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1539–1540.
129. Huang D, Tang M, Shekhar R. Mathematical model of corneal surface smoothing after laser refractive surgery. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 267–278.
130. Moller-Pedersen T, Cavanagh HD, Petroll WM, et al. Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy: a 1-year confocal microscopic study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1235–1245.
131. de Rojas V, Llovet F, Martínez M, et al. Infectious keratitis in 18,651 laser surface ablation procedures. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1822–1831.
132. Corbett MC, Prydal JJ, Verma S, et al. An in vivo investigation of the structures responsible for corneal haze after photorefractive keratectomy and their effect on visual function. *Ophthalmology* 1996; 103: 1366–1380.
133. Dawson DG, Edelhauser HF, Grossniklaus HE. Long-term histopathologic findings in human corneal wounds after refractive surgical procedures. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 168–178.
134. Dupps WJ, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res* 2006; 83: 709–720.
135. Møller-Pedersen T. Keratocyte reflectivity and corneal haze. *Exp Eye Res* 2004; 78: 553–560.
136. Rajan MS, Jaycock P, O’Brart D, et al. A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. *Ophthalmology* 2004; 111: 1813–1824.
137. Spadea L, Maraone G, Verboschi F, et al. Effect of corneal light scatter on vision: a review of the literature. *Int J Ophthalmol* 2016; 9: 459–464.
138. Nien CJ, Flynn KJ, Chang M, et al. Reducing peak corneal haze after photorefractive keratectomy in rabbits: prednisolone acetate 1.00% versus cyclosporine A 0.05%. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 937–944.
139. Nassaralla BA, Szerenyi K, Wang XW, et al. Effect of diclofenac on corneal haze after photorefractive keratectomy in rabbits. *Ophthalmology* 1995; 102: 469–474.
140. Stojanovic A, Ringvold A, Nitter T. Ascorbate prophylaxis for corneal haze after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2003; 19: 338–343.
141. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res* 2015; 135: 118–126.
142. Stojanovic A, Nitter TA. Correlation between ultraviolet radiation level and the incidence of late-onset corneal haze after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 404–410.
143. O’Keefe M, Kirwan C. Laser epithelial keratomileusis in 2010 - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38: 183–191.
144. Fagerholm P, Hamberg-Nyström H, Tengroth B. Wound healing and myopic regression following photorefractive keratectomy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72: 229–234.
145. Hata T, Hoshi T, Kanamori K, et al. Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces*. I. *J Antibiot (Tokyo)* 1956; 9: 141–146.
146. Wang S-L, Han J-F, He X-Y, et al. Genetic variation of human cytochrome p450 reductase as a potential biomarker for mitomycin C-induced cytotoxicity. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2007; 35: 176–179.
147. Cummings J, Spanswick VJ, Tomasz M, et al. Enzymology of mitomycin C metabolic activation in tumour tissue: implications for enzyme-directed bioreductive drug development. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 405–414.

148. Verweij J, Pinedo HM. Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. *Anticancer Drugs* 1990; 1: 5–13.
149. McDonald MB, Frantz JM, Klyce SD, et al. One-year refractive results of central photorefractive keratectomy for myopia in the nonhuman primate cornea. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 40–47.
150. Shalchi Z, O’Brart DPS, McDonald RJ, et al. Eighteen-year follow-up of excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 23–32.
151. O’Brart DPS, Shalchi Z, McDonald RJ, et al. Twenty-year follow-up of a randomized prospective clinical trial of excimer laser photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 651-663.e1.
152. Koshimizu J, Dhanuka R, Yamaguchi T. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1817–1825.
153. Guerin MB, Darcy F, O’Connor J, et al. Excimer laser photorefractive keratectomy for low to moderate myopia using a 5.0 mm treatment zone and no transitional zone: 16-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1246–1250.
154. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, et al. Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of less than -6 diopters. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 29–36.
155. Lin N, Yee SB, Mitra S, et al. Prediction of corneal haze using an ablation depth/corneal thickness ratio after laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg* 2004; 20: 797–802.
156. Majmudar PA, Schallhorn SC, Cason JB, et al. Mitomycin-C in corneal surface excimer laser ablation techniques: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015; 122: 1085–1095.
157. Alió JL, Soria FA, Abbouda A, et al. Fifteen years follow-up of photorefractive keratectomy up to 10 D of myopia: outcomes and analysis of the refractive regression. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 626–632.
158. Abad JC, An B, Power WJ, et al. A prospective evaluation of alcohol-assisted versus mechanical epithelial removal before photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 1997; 104: 1566–1574.
159. Shah S, Sebai Sarhan AR, Doyle SJ, et al. The epithelial flap for photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 393–396.
160. Taneri S, Weisberg M, Azar DT. Surface ablation techniques. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 392–408.
161. McAlinden C, Skiadaresi E, Moore JE. Visual and refractive outcomes following myopic laser-assisted subepithelial keratectomy with a flying-spot excimer laser. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 901–906.
162. Zhao L-Q, Wei R-L, Cheng J-W, et al. Meta-analysis: clinical outcomes of laser-assisted subepithelial keratectomy and photorefractive keratectomy in myopia. *Ophthalmology* 2010; 117: 1912–1922.
163. Li S-M, Zhan S, Li S-Y, et al. Laser-assisted subepithelial keratectomy (LASEK) versus photorefractive keratectomy (PRK) for correction of myopia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009799.
164. Ghirlando A, Gambato C, Midena E. LASEK and photorefractive keratectomy for myopia: clinical and confocal microscopy comparison. *J Refract Surg* 2007; 23: 694–702.
165. Pirouzian A, Ngo S, Thornton J. LASEK versus PRK. *Ophthalmology* 2006; 113: 1883.
166. Pirouzian A, Thornton J, Ngo S. One-year outcomes of a bilateral randomized

- prospective clinical trial comparing laser subepithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2006; 22: 575–579.
167. Pallikaris IG, Katsanevaki VJ, Kalyvianaki MI, et al. Advances in subepithelial excimer refractive surgery techniques: Epi-LASIK. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 207–212.
 168. Pallikaris IG, Naoumidi II, Kalyvianaki MI, et al. Epi-LASIK: comparative histological evaluation of mechanical and alcohol-assisted epithelial separation. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 1496–1501.
 169. de Benito-Llopis L, Teus MA. Epi-LASIK versus LASEK and PRK. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 732; author reply 732-733.
 170. Reynolds A, Moore JE, Naroo SA, et al. Excimer laser surface ablation - a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2010; 38: 168–182.
 171. Nishi Y, Nishi O, Nishi K, et al. Pain reduction after epi-LASIK with a simple surgical procedure. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 555–557.
 172. Teus MA, de Benito-Llopis L, García-González M. Comparison of visual results between laser-assisted subepithelial keratectomy and epipolis laser in situ keratomileusis to correct myopia and myopic astigmatism. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 357–362.
 173. Kim J-H, Oh C-H, Song J-S, et al. Inadvertent stromal dissection during mechanical separation of the corneal epithelium using an epikeratome. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1759–1763.
 174. Alió JL, Rodríguez AE, Mendez MC, et al. Histopathology of epi-LASIK in eyes with virgin corneas and eyes with previously altered corneas. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1871–1876.
 175. Kremer FB, Dufek M. Excimer laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1995; 11: S244-247.
 176. el Danasoury MA, el Maghraby A, Klyce SD, et al. Comparison of photorefractive keratectomy with excimer laser in situ keratomileusis in correcting low myopia (from -2.00 to -5.50 diopters). A randomized study. *Ophthalmology* 1999; 106: 411–420.
 177. Pérez-Santonja JJ, Bellot J, Claramonte P, et al. Laser in situ keratomileusis to correct high myopia. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23: 372–385.
 178. Farah SG, Azar DT, Gurdal C, et al. Laser in situ keratomileusis: literature review of a developing technique. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 989–1006.
 179. Hernández-Verdejo JL, Teus MA, Román JM, et al. Porcine model to compare real-time intraocular pressure during LASIK with a mechanical microkeratome and femtosecond laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 68–72.
 180. Sugar A, Rapuano CJ, Culbertson WW, et al. Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109: 175–187.
 181. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, et al. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to -10 diopters. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 46–54.
 182. Salz JJ, Stevens CA, LADARVision LASIK Hyperopia Study Group. LASIK correction of spherical hyperopia, hyperopic astigmatism, and mixed astigmatism with the LADARVision excimer laser system. *Ophthalmology* 2002; 109: 1647–1656.
 183. Jaycock PD, O’Brart DPS, Rajan MS, et al. 5-year follow-up of LASIK for hyperopia. *Ophthalmology* 2005; 112: 191–199.
 184. Dave R, O’Brart DPS, Wagh VK, et al. Sixteen-year follow-up of hyperopic laser in

- situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42: 717–724.
185. de Benito-Llopis L, Teus MA, Sánchez-Pina JM, et al. Comparison between LASEK and LASIK for the correction of low myopia. *J Refract Surg* 2007; 23: 139–145.
 186. Teus MA, de Benito-Llopis L, Sánchez-Pina JM. LASEK versus LASIK for the correction of moderate myopia. *Optom Vis Sci* 2007; 84: 605–610.
 187. de Benito-Llopis L, Teus MA, Sánchez-Pina JM. Comparison between LASEK with mitomycin C and LASIK for the correction of myopia of -7.00 to -13.75 D. *J Refract Surg* 2008; 24: 516–523.
 188. Salah T, Waring G, el Maghraby A, et al. Excimer laser in situ keratomileusis under a corneal flap for myopia of 2 to 20 diopters. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 143–155.
 189. Helmy SA, Salah A, Badawy TT, et al. Photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia between 6.00 and 10.00 diopters. *J Refract Surg* 1996; 12: 417–421.
 190. Güell JL, Muller A. Laser in situ keratomileusis (LASIK) for myopia from -7 to -18 diopters. *J Refract Surg* 1996; 12: 222–228.
 191. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 1796–1802.
 192. Rad AS, Jabbarvand M, Saifi N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2004; 20: S718-722.
 193. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998; 14: 312–317.
 194. Seiler T, Quurke AW. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1007–1009.
 195. Tabbara KF, Kotb AA. Risk factors for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology* 2006; 113: 1618–1622.
 196. Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, et al. Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology* 2002; 109: 1642–1646.
 197. Santhiago MR, Smadja D, Gomes BF, et al. Reply: To PMID 24727263. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 1359–1360.
 198. Santhiago MR, Smadja D, Gomes BF, et al. Association between the percent tissue altered and post-laser in situ keratomileusis ectasia in eyes with normal preoperative topography. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 87–95.
 199. Saad A, Binder PS, Gatinel D. Evaluation of the percentage tissue altered as a risk factor for developing post-laser in situ keratomileusis ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2017; 43: 946–951.
 200. Solomon KD, Donnenfeld E, Sandoval HP, et al. Flap thickness accuracy: comparison of 6 microkeratome models. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 964–977.
 201. Muallem MS, Yoo SY, Romano AC, et al. Corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using the Moria M2 microkeratome. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 1902–1908.
 202. Kanellopoulos AJ, Pe LH, Kleiman L. Moria M2 single use microkeratome head in 100 consecutive LASIK procedures. *J Refract Surg* 2005; 21: 476–479.
 203. Pietilä J, Mäkinen P, Suominen S, et al. Corneal flap measurements in laser in situ keratomileusis using the Moria M2 automated microkeratome. *J Refract Surg* 2005; 21: 377–385.
 204. Gailitis RP, Lagzdins M. Factors that affect corneal flap thickness with the Hansatome microkeratome. *J Refract Surg* 2002; 18: 439–443.

205. Miranda D, Smith SD, Krueger RR. Comparison of flap thickness reproducibility using microkeratomes with a second motor for advancement. *Ophthalmology* 2003; 110: 1931–1934.
206. Cheng Z-Y, He JC, Zhou X-T, et al. Effect of flap thickness on higher order wavefront aberrations induced by LASIK: a bilateral study. *J Refract Surg* 2008; 24: 524–529.
207. Lin RT, Maloney RK. Flap complications associated with lamellar refractive surgery. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 129–136.
208. Melki SA, Azar DT. LASIK complications: etiology, management, and prevention. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 95–116.
209. Carpel EF, Carlson KH, Shannon S. Folds and striae in laser in situ keratomileusis flaps. *J Refract Surg* 1999; 15: 687–690.
210. Helena MC, Meisler D, Wilson SE. Epithelial growth within the lamellar interface after laser in situ keratomileusis (LASIK). *Cornea* 1997; 16: 300–305.
211. Smith RJ, Maloney RK. Diffuse lamellar keratitis. A new syndrome in lamellar refractive surgery. *Ophthalmology* 1998; 105: 1721–1726.
212. Pérez-Santonja JJ, Sakla HF, Abad JL, et al. Nocardial keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1997; 13: 314–317.
213. Wilson SE, Ambrósio R. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 405–406.
214. Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, et al. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001; 20: 30–32.
215. Lubatschowski H, Maatz G, Heisterkamp A, et al. Application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 33–39.
216. Kurtz RM, Horvath C, Liu HH, et al. Lamellar refractive surgery with scanned intrastromal picosecond and femtosecond laser pulses in animal eyes. *J Refract Surg* 1998; 14: 541–548.
217. Kurtz RM, Liu X, Elner VM, et al. Photodisruption in the human cornea as a function of laser pulse width. *J Refract Surg* 1997; 13: 653–658.
218. Lubatschowski H. Overview of commercially available femtosecond lasers in refractive surgery. *J Refract Surg* 2008; 24: 102–107.
219. Farjo AA, Sugar A, Schallhorn SC, et al. Femtosecond lasers for LASIK flap creation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2013; 120: e5–e20.
220. Bouza-Miguens C, Villa Collar C, Teus M. El láser de femtosegundo en cirugía refractiva. *Gac Optom Óptica Oftálmica*; 2017;528.
221. Strohmaier C, Runge C, Seyeddain O, et al. Profiles of intraocular pressure in human donor eyes during femtosecond laser procedures--a comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 522–528.
222. Kymionis GD, Kontadakis GA, Grentzelos MA, et al. Thin-flap laser in situ keratomileusis with femtosecond-laser technology. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 1366–1371.
223. Vaddavalli PK, Yoo SH. Femtosecond laser in-situ keratomileusis flap configurations. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 245–250.
224. Binder PS. One thousand consecutive IntraLase laser in situ keratomileusis flaps. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 962–969.
225. Chen S, Feng Y, Stojanovic A, et al. IntraLase femtosecond laser vs mechanical microkeratomes in LASIK for myopia: a systematic review and meta-analysis. *J Refract Surg* 2012; 28: 15–24.

226. Huhtala A, Pietilä J, Mäkinen P, et al. Femtosecond lasers for laser in situ keratomileusis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 393–404.
227. Holzer MP, Rabsilber TM, Auffarth GU. Femtosecond laser-assisted corneal flap cuts: morphology, accuracy, and histopathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2828–2831.
228. Krueger RR, Dupps WJ. Biomechanical effects of femtosecond and microkeratome-based flap creation: prospective contralateral examination of two patients. *J Refract Surg* 2007; 23: 800–807.
229. von Jagow B, Kohnen T. Corneal architecture of femtosecond laser and microkeratome flaps imaged by anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 35–41.
230. Srivannaboon S, Sunlakaviset P, Kosrirukvongs P, et al. Refractive outcomes of femtosecond LASIK for myopic correction at Siriraj Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 Suppl 4: S18-23.
231. Calvo R, McLaren JW, Hodge DO, et al. Corneal aberrations and visual acuity after laser in situ keratomileusis: femtosecond laser versus mechanical microkeratome. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 785–793.
232. Montés-Micó R, Rodríguez-Galietero A, Alió JL. Femtosecond laser versus mechanical keratome LASIK for myopia. *Ophthalmology* 2007; 114: 62–68.
233. Blum M, Kunert K, Gille A, et al. LASIK for myopia using the Zeiss VisuMax femtosecond laser and MEL 80 excimer laser. *J Refract Surg* 2009; 25: 350–356.
234. Pietilä J, Huhtala A, Jääskeläinen M, et al. LASIK flap creation with the Ziemer femtosecond laser in 787 consecutive eyes. *J Refract Surg* 2010; 26: 7–16.
235. Sáles CS, Manche EE. Comparison of self-reported quality of vision outcomes after myopic LASIK with two femtosecond lasers: a prospective, eye-to-eye study. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1691–1699.
236. Durrie DS, Slade SG, Marshall J. Wavefront-guided excimer laser ablation using photorefractive keratectomy and sub-Bowman’s keratomileusis: a contralateral eye study. *J Refract Surg* 2008; 24: S77-84.
237. Hatch BB, Moshirfar M, Ollerton AJ, et al. A prospective, contralateral comparison of photorefractive keratectomy (PRK) versus thin-flap LASIK: assessment of visual function. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 451–457.
238. Bamba S, Rocha KM, Ramos-Esteban JC, et al. Incidence of rainbow glare after laser in situ keratomileusis flap creation with a 60 kHz femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1082–1086.
239. Yu CQ, Manche EE. Comparison of 2 femtosecond lasers for flap creation in myopic laser in situ keratomileusis: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 740–748.
240. Sánchez-Pina JM, Arranz-Márquez E, Gil Ciganda N, et al. [LASIK results of IntraLase femtosecond laser to correct myopia: efficacy, security and predictability]. *Arch Soc Espanola Oftalmol* 2007; 82: 423–428.
241. Nordan LT, Slade SG, Baker RN, et al. Femtosecond laser flap creation for laser in situ keratomileusis: six-month follow-up of initial U.S. clinical series. *J Refract Surg* 2003; 19: 8–14.
242. Mimouni M, Vainer I, Shapira Y, et al. Factors Predicting the Need for Retreatment After Laser Refractive Surgery. *Cornea* 2016; 35: 607–612.
243. Antonios R, Arba Mosquera S, Awwad ST. Hyperopic laser in situ keratomileusis: comparison of femtosecond laser and mechanical microkeratome flap creation. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 1602–1609.

244. Gil-Cazorla R, Teus MA, de Benito-Llopis L, et al. Femtosecond laser vs mechanical microkeratome for hyperopic laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 16-21.e2.
245. Desai RU, Jain A, Manche EE. Long-term follow-up of hyperopic laser in situ keratomileusis correction using the Star S2 excimer laser. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 232–237.
246. Alió JL, El Aswad A, Vega-Estrada A, et al. Laser in situ keratomileusis for high hyperopia (>5.0 diopters) using optimized aspheric profiles: efficacy and safety. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 519–527.
247. Llovet F, Galal A, Benitez-del-Castillo J-M, et al. One-year results of excimer laser in situ keratomileusis for hyperopia. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1156–1165.
248. Kanellopoulos AJ. Topography-guided hyperopic and hyperopic astigmatism femtosecond laser-assisted LASIK: long-term experience with the 400 Hz eye-Q excimer platform. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 895–901.
249. Kanellopoulos AJ, Pamel GJ. Review of current indications for combined very high fluence collagen cross-linking and laser in situ keratomileusis surgery. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61: 430–432.
250. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Combined laser in situ keratomileusis and prophylactic high-fluence corneal collagen crosslinking for high myopia: two-year safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 1426–1433.
251. Rajpal RK, Wisecarver CB, Williams D, et al. Lasik Xtra® Provides Corneal Stability and Improved Outcomes. *Ophthalmol Ther* 2015; 4(2): 89–102.
252. Chan TCY, Ng ALK, Chan KKW, et al. Combined application of prophylactic corneal cross-linking and laser in-situ keratomileusis - a review of literature. *Acta Ophthalmol* 2017; 95: 660–664.
253. Garcia-Gonzalez M, Iglesias-Iglesias M, Drake Rodriguez-Casanova P, et al. Femtosecond Laser-Assisted LASIK With and Without the Adjuvant Use of Mitomycin C to Correct Hyperopia. *J Refract Surg* 2018; 34: 23–28.
254. Muñoz G, Albarrán-Diego C, Ferrer-Blasco T, et al. Single versus double femtosecond laser pass for incomplete laser in situ keratomileusis flap in contralateral eyes: visual and optical outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 8–15.
255. Ide T, Yoo SH, Kymionis GD, et al. Second femtosecond laser pass for incomplete laser in situ keratomileusis flaps caused by suction loss. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 153–157.
256. Srinivasan S, Herzig S. Sub-epithelial gas breakthrough during femtosecond laser flap creation for LASIK. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1373.
257. Moshirfar M, Gardiner JP, Schliesser JA, et al. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: retrospective comparison. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 1925–1933.
258. Hurmeric V, Yoo SH, Fishler J, et al. In vivo structural characteristics of the femtosecond LASIK-induced opaque bubble layers with ultrahigh-resolution SD-OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41 Suppl: S109-113.
259. Utine CA, Altunsoy M, Basar D. Visante anterior segment OCT in a patient with gas bubbles in the anterior chamber after femtosecond laser corneal flap formation. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 81–84.
260. Lifshitz T, Levy J, Klemperer I, et al. Anterior chamber gas bubbles after corneal flap creation with a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2227–2229.
261. Patel SV, Maguire LJ, McLaren JW, et al. Femtosecond laser versus mechanical

- microkeratome for LASIK: a randomized controlled study. *Ophthalmology* 2007; 114: 1482–1490.
262. Gil-Cazorla R, Teus MA, de Benito-Llopis L, et al. Incidence of diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis associated with the IntraLase 15 kHz femtosecond laser and Moria M2 microkeratome. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 28–31.
263. Choe CH, Guss C, Musch DC, et al. Incidence of diffuse lamellar keratitis after LASIK with 15 KHz, 30 KHz, and 60 KHz femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 1912–1918.
264. Javaloy J, Vidal MT, Abdelrahman AM, et al. Confocal microscopy comparison of intralase femtosecond laser and Moria M2 microkeratome in LASIK. *J Refract Surg* 2007; 23: 178–187.
265. McCulley JP, Petroll WM. Quantitative assessment of corneal wound healing following IntraLASIK using in vivo confocal microscopy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106: 84–90; discussion 90-92.
266. Stonecipher KG, Dishler JG, Ignacio TS, et al. Transient light sensitivity after femtosecond laser flap creation: clinical findings and management. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 91–94.
267. Muñoz G, Albarrán-Diego C, Sakla HF, et al. Transient light-sensitivity syndrome after laser in situ keratomileusis with the femtosecond laser Incidence and prevention. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 2075–2079.
268. Krueger RR, Thornton IL, Xu M, et al. Rainbow glare as an optical side effect of IntraLASIK. *Ophthalmology* 2008; 115: 1187-1195.e1.
269. Gatinel D, Saad A, Guilbert E, et al. Unilateral rainbow glare after uncomplicated femto-LASIK using the FS-200 femtosecond laser. *J Refract Surg* 2013; 29: 498–501.
270. Kasetsuwan N, Pangilinan RT, Moreira LL, et al. Real time intraocular pressure and lamellar corneal flap thickness in keratomileusis. *Cornea* 2001; 20: 41–44.
271. Bissen-Miyajima H, Suzuki S, Ohashi Y, et al. Experimental observation of intraocular pressure changes during microkeratome suctioning in laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 590–594.
272. Hernández-Verdejo JL, Teus MA, Bolivar G. Simultaneous measurement of intraocular pressure in the anterior chamber and the vitreous cavity. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: e265-268.
273. Bradley JC, McCartney DL, Craenen GA. Continuous intraocular pressure recordings during lamellar microkeratotomy of enucleated human eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 869–872.
274. Hernández-Verdejo JL, de Benito-Llopis L, Teus MA. Comparison of real-time intraocular pressure during laser in situ keratomileusis and epithelial laser in situ keratomileusis in porcine eyes. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 477–482.
275. Chaurasia SS, Luengo Gimeno F, Tan K, et al. In vivo real-time intraocular pressure variations during LASIK flap creation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4641–4645.
276. Vetter JM, Holzer MP, Teping C, et al. Intraocular pressure during corneal flap preparation: comparison among four femtosecond lasers in porcine eyes. *J Refract Surg* 2011; 27: 427–433.
277. Mariacher S, Laubichler P, Mariacher M, et al. Impact of baseline IOP, vacuum, and different docking mechanisms, and their interaction on IOP rise in femtosecond laser-assisted refractive and cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2019; 45: 1818–1825.

278. Ito M, Quantock AJ, Malhan S, et al. Picosecond laser in situ keratomileusis with a 1053-nm Nd:YLF laser. *J Refract Surg* 1996; 12: 721–728.
279. Krueger RR, Juhasz T, Gualano A, et al. The picosecond laser for nonmechanical laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998; 14: 467–469.
280. Blum M, Kunert K, Schröder M, et al. Femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: preliminary 6-month results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1019–1027.
281. Sekundo W, Kunert KS, Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 335–339.
282. Ang M, Chaurasia SS, Angunawela RI, et al. Femtosecond lenticule extraction (FLEx): clinical results, interface evaluation, and intraocular pressure variation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 1414–1421.
283. Cheng W, Liu L, Yu S, et al. Real-Time Intraocular Pressure Measurements in the Vitreous Chamber of Rabbit Eyes During Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). *Curr Eye Res* 2018; 43: 1260–1266.
284. Yvon C, Archer TJ, Gobbe M, et al. Comparison of higher-order aberration induction between manual microkeratome and femtosecond laser flap creation. *J Refract Surg* 2015; 31: 130–135.
285. Choi SK, Kim JH, Lee D, et al. Creation of an extremely thin flap using IntraLase femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 864–867.
286. Rocha KM, Kagan R, Smith SD, et al. Thresholds for interface haze formation after thin-flap femtosecond laser in situ keratomileusis for myopia. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 966–972, 972.e1.
287. Santhiago MR, Smajda D, Wilson SE, et al. Relative contribution of flap thickness and ablation depth to the percentage of tissue altered in ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 2493–2500.
288. Flanagan GW, Binder PS. Role of flap thickness in laser in situ keratomileusis enhancement for refractive undercorrection. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1129–1141.
289. Parafita-Fernandez A, Garcia-Gonzalez M, Gros-Otero J, et al. Evolution of visual acuity, flap thickness, and optical density after laser in situ keratomileusis performed with a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2020; 46: 260–266.
290. Parafita-Fernández A, García-Gonzalez M, Katsanos A, et al. Two Femtosecond Laser LASIK Platforms: Comparison of Evolution of Visual Acuity, Flap Thickness, and Stromal Optical Density. *Cornea* 2019; 38: 98–104.
291. Garcia-Gonzalez M, Bouza-Miguens C, Parafita-Fernandez A, et al. Comparison of visual outcomes and flap morphology using 2 femtosecond-laser platforms. *J Cataract Refract Surg* 2018; 44: 78–84.
292. Rosa AM, Neto Murta J, Quadrado MJ, et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratomers for flap creation in laser in situ keratomileusis and effect of postoperative measurement interval on estimated femtosecond flap thickness. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 833–838.
293. Realini T, Gurka MJ, Weinreb RN. Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurements in Healthy and Glaucomatous Eyes. *J Glaucoma* 2017; 26: 787–791.
294. Hall RC, Mohamed FK, Htoon HM, et al. Laser in situ keratomileusis flap measurements: Comparison between observers and between spectral-domain and time-domain anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 544–551.

295. Mirshahi A, Kohnen T. Effect of microkeratome suction during LASIK on ocular structures. *Ophthalmology* 2005; 112: 645–649.
296. Loewenstein A, Goldstein M, Lazar M. Retinal pathology occurring after excimer laser surgery or phakic intraocular lens implantation: evaluation of possible relationship. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 125–135.
297. Arevalo JF, Ramirez E, Suarez E, et al. Incidence of vitreoretinal pathologic conditions within 24 months after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2000; 107: 258–262.
298. Arevalo JF, Azar-Arevalo O. Retinal detachment in myopic eyes after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 825–826.
299. Lin J, Xie X, Du X, et al. [Incidence of vitreoretinal pathologic conditions in myopic eyes after laser in situ keratomileusis]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2002; 38: 546–549.
300. Tan CSH, Au Eong K-G, Lee H-M. Visual experiences during different stages of LASIK: Zyoptix XP microkeratome vs Intralase femtosecond laser. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 90–96.
301. Ruiz-Moreno JM, Pérez-Santonja JJ, Alió JL. Retinal detachment in myopic eyes after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 588–594.
302. Ruiz-Moreno JM, Alió JL. Incidence of retinal disease following refractive surgery in 9,239 eyes. *J Refract Surg* 2003; 19: 534–547.
303. Feki J, Trigui A, Chaabouni M, et al. [Retinal detachment after Excimer laser (myopic LASIK or PRK). A retrospective multicentric study: 15 cases]. *J Fr Ophthalmol* 2005; 28: 509–512.
304. Qin B, Huang L, Zeng J, et al. Retinal detachment after laser in situ keratomileusis in myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 921–923.
305. Nielsen BR, Alberti M, Bjerrum SS, et al. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment is increasing. *Acta Ophthalmol*; 2020 Sep;98(6);603–606.
306. Pallikaris IG, Siganos DS. Laser in situ keratomileusis to treat myopia: early experience. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23: 39–49.
307. Kim HM, Jung HR. Laser assisted in situ keratomileusis for high myopia. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27: S508-511.
308. Ellies P, Le Rouic JF, Dighiero P, et al. Macular hemorrhage after LASIK for high myopia: a causal association? *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 966–967.
309. Ellies P, Pietrini D, Lumbroso L, et al. Macular hemorrhage after laser in situ keratomileusis for high myopia. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 922–924.
310. Principe AH, Lin DY, Small KW, et al. Macular hemorrhage after laser in situ keratomileusis (LASIK) with femtosecond laser flap creation. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 657–659.
311. Luna JD, Reviglio VE, Juárez CP. Bilateral macular hemorrhage after laser in situ keratomileusis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 611–613.
312. Chen YC, Ma DH, Yang KJ, et al. Bilateral choroidal neovascularization after laser-assisted in situ keratomileusis. *Retina* 2001; 21: 174–175.
313. Arevalo JF, Mendoza AJ, Velez-Vazquez W, et al. Full-thickness macular hole after LASIK for the correction of myopia. *Ophthalmology* 2005; 112: 1207–1212.
314. Ruiz-Moreno JM, Artola A, Pérez-Santonja JJ, et al. Macular hole in a myopic eye after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2002; 18: 746–749.
315. Barbara A, Shehadeh-Masha'our R, Sartani G, et al. Reactivation of ocular toxoplasmosis after LASIK. *J Refract Surg* 2005; 21: 759–761.
316. Fontaine F, Fourmaux E, Colin J. [Reactivation of ocular toxoplasmosis after laser in situ keratomileusis]. *J Fr Ophthalmol* 2006; 29: e11.

317. Moshirfar M, Hsu M, Schulman J, et al. The incidence of central serous chorioretinopathy after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 904215.
318. Singhvi A, Dutta M, Sharma N, et al. Bilateral serous macular detachment following laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 1069–1071.
319. Peponis VG, Chalkiadakis SE, Nikas SD, et al. Bilateral central serous retinopathy following laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 778–780.
320. Lim MCC, Chan T-K. Central serous chorioretinopathy following LASIK for hyperopia. *J Refract Surg* 2008; 24: 651–652.
321. Smith RJ, Yadarola MB, Pelizzari MF, et al. Complete bilateral vitreous detachment after LASIK retreatment. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 1382–1384.
322. Osman MH, Khalil NM, El-Agha M-S. Incidence of Posterior Vitreous Detachment After Femtosecond LASIK Compared With Microkeratome LASIK. *Cornea* 2017; 36: 1036–1039.
323. Mirshahi A, Schöpfer D, Gerhardt D, et al. Incidence of posterior vitreous detachment after laser in situ keratomileusis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 149–153.
324. Gavrilov J-C, Gaujoux T, Sellam M, et al. Occurrence of posterior vitreous detachment after femtosecond laser in situ keratomileusis: Ultrasound evaluation. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1300–1304.
325. Smith BT, Park CH, Fekrat S. Hemi-retinal vein occlusion following LASIK. *Ann Ophthalmol Skokie* 2006; 38: 139–140.
326. Ahmadieh H, Javadi MA. Cilioretinal artery occlusion following laser in situ keratomileusis. *Retina* 2005; 25: 533–537.
327. Francis AW, Zhu I, Borirakchanyavat S, et al. Central retinal artery occlusion with cilioretinal artery sparing after laser-assisted in situ keratomileusis. *Retin Cases Brief Rep* 2021; 15: 436–440.
328. Maldonado MJ, Corcóstegui I, García-Layana A, et al. Laser refractive surgery in a patient with a prepapillary arterial loop. *J Refract Surg* 2008; 24: 49–51.
329. Bushley DM, Parmley VC, Paglen P. Visual field defect associated with laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 668–671.
330. Lee AG, Kohnen T, Ebner R, et al. Optic neuropathy associated with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 1581–1584.
331. Cameron BD, Saffra NA, Strominger MB. Laser in situ keratomileusis-induced optic neuropathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 660–665.
332. Maden A, Yilmaz S, Yurdakul NS. Nonarteritic ischemic optic neuropathy after LASIK with femtosecond laser flap creation. *J Neuroophthalmol* 2008; 28: 242–243.
333. Montezuma SR, Lessell S, Pineda R. Optic neuropathy after epi-LASIK. *J Refract Surg* 2008; 24: 204–208.
334. Fatehee N, Yu PK, Morgan WH, et al. The impact of acutely elevated intraocular pressure on the porcine optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 6192–8.
335. Zangwill LM, Abunto T, Bowd C, et al. Scanning laser polarimetry retinal nerve fiber layer thickness measurements after LASIK. *Ophthalmology* 2005; 112: 200–207.
336. Holló G, Katsanos A, Kóthy P, et al. Influence of LASIK on scanning laser polarimetric measurement of the retinal nerve fibre layer with fixed angle and

- customised corneal polarisation compensation. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1241–1246.
337. Katsanos A, Kóthy P, Nagy ZZ, et al. Scanning laser polarimetry of retinal nerve fibre layer thickness after laser assisted in situ keratomileusis (LASIK): stability of the values after the third post-LASIK month. *Acta Physiol Hung* 2004; 91: 119–130.
338. Choplin NT, Schallhorn SC, Sinai M, et al. Retinal nerve fiber layer measurements do not change after LASIK for high myopia as measured by scanning laser polarimetry with custom compensation. *Ophthalmology* 2005; 112: 92–97.
339. Whitson JT, McCulley JP, Cavanagh HD, et al. Effect of laser in situ keratomileusis on optic nerve head topography and retinal nerve fiber layer thickness. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 2302–2305.
340. Piette S, Liebmann JM, Ishikawa H, et al. Acute conformational changes in the optic nerve head with rapid intraocular pressure elevation: implications for LASIK surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003; 34: 334–341.
341. Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963–969.
342. Costello F, Hodge W, Pan YI, et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008; 14: 893–905.
343. Budenz DL, Michael A, Chang RT, et al. Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005; 112: 3–9.
344. Rodríguez-Agirretxe I, García Gómez de Segura M, Etxebarria Ecenarro J, et al. [Influence of LASIK on retinal nerve fiber layer]. *Arch Soc Espanola Oftalmol* 2004; 79: 605–608.
345. Dementyev DD, Kourenkov VV, Rodin AS, et al. Retinal nerve fiber layer changes after LASIK evaluated with optical coherence tomography. *J Refract Surg* 2005; 21: S623-627.
346. Sharma N, Sony P, Gupta A, et al. Effect of laser in situ keratomileusis and laser-assisted subepithelial keratectomy on retinal nerve fiber layer thickness. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 446–450.
347. Sharma N, Sony P, Prakash G, et al. Influence of epi-LASIK and alcohol-assisted LASEK on retinal nerve fiber layer thickness. *J Refract Surg* 2007; 23: 431–432.
348. Feng L, Lei F, Burns SA, et al. Retinal measurements using time domain OCT imaging before and after myopic Lasik. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012; 32: 222–227.
349. Leung CK-S, Mohamed S, Leung KS, et al. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: An optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5171–5176.
350. Leung CK-S, Cheng ACK, Chong KKL, et al. Optic disc measurements in myopia with optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3178–3183.
351. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007; 114: 1046–1052.
352. Vernon SA, Rotchford AP, Negi A, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness in highly myopic Caucasians as measured by Stratus optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1076–1080.
353. Rauscher FM, Sekhon N, Feuer WJ, et al. Myopia affects retinal nerve fiber layer measurements as determined by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2009;

- 18: 501–505.
354. Rao HL, Babu JG, Addepalli UK, et al. Retinal nerve fiber layer and macular inner retina measurements by spectral domain optical coherence tomograph in Indian eyes with early glaucoma. *Eye Lond* 2012; 26: 133–139.
355. Hosny M, Zaki RM, Ahmed RA, et al. Changes in retinal nerve fiber layer thickness following mechanical microkeratome-assisted versus femtosecond laser-assisted LASIK. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 1919–1922.
356. Zhang J, Zhou Y, Zheng Y, et al. Effect of suction on macular and retinal nerve fiber layer thickness during femtosecond lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40: 1994–2001.
357. Zhang J, Zhou Y-H. Effect of suction on macular thickness and retinal nerve fiber layer thickness during LASIK used femtosecond laser and Moria M2 microkeratome. *Int J Ophthalmol* 2015; 8: 777–783.
358. Savini G, Carbonelli M, Barboni P. Retinal nerve fiber layer thickness measurement by Fourier-domain optical coherence tomography: a comparison between cirrus-HD OCT and RTVue in healthy eyes. *J Glaucoma* 2010; 19: 369–372.
359. Huang J, Liu X, Wu Z, et al. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements in normal eyes with the Stratus OCT, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000. *J Glaucoma* 2011; 20: 118–125.
360. Watson GM, Keltner JL, Chin EK, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer and central macular thickness measurements among five different optical coherence tomography instruments in patients with multiple sclerosis and optic neuritis. *J Neuroophthalmol* 2011; 31: 110–116.
361. Bach M, Poloschek CM. Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. *Cell Tissue Res* 2013; 353: 287–296.
362. Tsang SH, Sharma T. Electroretinography. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1085: 17–20.
363. Ventura LM, Porciatti V, Ishida K, et al. Pattern electroretinogram abnormality and glaucoma. *Ophthalmology* 2005; 112: 10–19.
364. O'Donoghue E, Arden GB, O'Sullivan F, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 387–394.
365. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11 Suppl 2: S41-49.
366. Ambrosio G, Arienzo G, Aurilia P, et al. Pattern electroretinograms in ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 1988; 69: 161–165.
367. Schulze A, Lamparter J, Pfeiffer N, et al. Diagnostic ability of retinal ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer, and optic nerve head measurements by Fourier-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1039–1045.
368. Bode SFN, Jehle T, Bach M. Pattern electroretinogram in glaucoma suspects: new findings from a longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 4300–4306.
369. Parisi V, Miglior S, Manni G, et al. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 113: 216–228.
370. Hood DC, Xu L, Thienprasiddhi P, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2411–2418.
371. Ventura LM, Porciatti V. Pattern electroretinogram in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 196–202.
372. Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern

- electroretinography--2007 update. *Doc Ophthalmol* 2007; 114: 111–116.
373. Gillmann K, Mansouri K, Rao HL, et al. A Prospective Evaluation of the Repeatability and Reliability of New Steady-state Pattern Electroretinogram Parameters. *J Glaucoma* 2018; 27: 1079–1085.
374. Porciatti V, Ventura LM. Normative data for a user-friendly paradigm for pattern electroretinogram recording. *Ophthalmology* 2004; 111: 161–168.
375. Bowd C, Tafreshi A, Vizzeri G, et al. Repeatability of pattern electroretinogram measurements using a new paradigm optimized for glaucoma detection. *J Glaucoma* 2009; 18: 437–442.
376. Bowd C, Vizzeri G, Tafreshi A, et al. Diagnostic accuracy of pattern electroretinogram optimized for glaucoma detection. *Ophthalmology* 2009; 116: 437–443.
377. Fredette M-J, Anderson DR, Porciatti V, et al. Reproducibility of pattern electroretinogram in glaucoma patients with a range of severity of disease with the new glaucoma paradigm. *Ophthalmology* 2008; 115: 957–963.
378. Yang A, Swanson WH. A new pattern electroretinogram paradigm evaluated in terms of user friendliness and agreement with perimetry. *Ophthalmology* 2007; 114: 671–679.
379. McCulloch DL, Van Boemel GB, Borchert MS. Comparisons of contact lens, foil, fiber and skin electrodes for patterns electroretinograms. *Doc Ophthalmol* 1997; 94: 327–340.
380. Ventura LM, Sorokac N, De Los Santos R, et al. The relationship between retinal ganglion cell function and retinal nerve fiber thickness in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3904–3911.
381. Porciatti V, Feuer WJ, Monsalve P, et al. Head-down Posture in Glaucoma Suspects Induces Changes in IOP, Systemic Pressure, and PERG That Predict Future Loss of Optic Nerve Tissue. *J Glaucoma* 2017; 26: 459–465.
382. Ventura LM, Golubev I, Lee W, et al. Head-down posture induces PERG alterations in early glaucoma. *J Glaucoma* 2013; 22: 255–264.
383. Gameiro G, Monsalve P, Golubev I, et al. Neurovascular Changes Associated With the Water Drinking Test. *J Glaucoma* 2018; 27: 429–432.
384. La Mancusa A, Horn FK, Kremers J, et al. Pattern electroretinograms during the cold pressor test in normals and glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 2173–2179.
385. Colotto A, Salgarello T, Giudiceandrea A, et al. Pattern electroretinogram in treated ocular hypertension: a cross-sectional study after timolol maleate therapy. *Ophthalmic Res* 1995; 27: 168–177.
386. Ventura LM, Porciatti V. Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction: a pilot study. *Ophthalmology* 2005; 112: 20–27.
387. Sehi M, Grewal DS, Goodkin ML, et al. Reversal of retinal ganglion cell dysfunction after surgical reduction of intraocular pressure. *Ophthalmology* 2010; 117: 2329–2336.
388. Porciatti V, Ventura LM. The PERG as a Tool for Early Detection and Monitoring of Glaucoma. *Curr Ophthalmol Rep* 2017; 5: 7–13.
389. Banitt MR, Ventura LM, Feuer WJ, et al. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2346–2352.
390. Bambo MP, Güerri N, Ferrandez B, et al. Evaluation of the Macular Ganglion Cell- Inner Plexiform Layer and the Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Early

- to Severe Stages of Glaucoma: Correlation with Central Visual Function and Visual Field Indexes. *Ophthalmic Res* 2017; 57: 216–223.
391. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 741–748.
392. González de La Rosa M, García-Feijoó J. [Overall topographic frequency of glaucoma defects. In memory of Erich Seidel (1882-1948)]. *Arch Soc Espanola Oftalmol* 2011; 86: 39–41.
393. Zivkovic M, Jaksic V, Giarmoukakis A, et al. The Effect of LASIK Procedure on Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in Myopic Eyes. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 8923819.
394. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, et al. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2011; 118: 1989-1994.e2.

10. ANEXOS

ANEXO I. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO SOBRE EL ESTUDIO EXPERIMENTAL 3



CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid



COMITÉ DE
ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN CON
medicamentos
REGIONAL DE LA
COMUNIDAD DE
MADRID

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

El Secretario del CEIm REGIONAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID

CERTIFICA

Que en reunión celebrada el día **8 de junio de 2020** (Acta 06/20) ha sido evaluada la propuesta del promotor referida al estudio:

CÓDIGO: **GLS-5-20**

ESTUDIO TITULADO: **Evaluación de la función eléctrica de las células ganglionares de la retina medido con electroretinograma en patrón en pacientes sometidos a cirugía láser in situ keratomileusis asistida con láser de femtosegundo.**

PROTOCOLO: Versión: PERG 2.0_22 mayo 2020.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES: Versión: 2.0_09 junio 2020.

PROMOTOR: **Gorka Laucirica Saez.**

y considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica y del Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, así como las normas que los desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Se consideran pertinentes los motivos para solicitar la exención del consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para que dicho estudio sea realizado por los investigadores que se relacionan a continuación:

1. Dr. Miguel A. Teus Guezala / Oftalmología / Clínica Novovisión. Madrid.
2. Dra. Esther Arranz Márquez / Oftalmología / Clínica Novovisión. Madrid.
3. D. Gorka Laucirica Saez / Óptica y Optometría / Universidad Complutense

EL SECRETARIO DEL CEIm-Regional de la Comunidad de Madrid

MIGUEL ÁNGEL LOBO
ÁLVAREZ - 50042611Q

Firmado digitalmente por MIGUEL ÁNGEL LOBO ÁLVAREZ - 50042611Q
Nombre de reconocimiento (DN): 2.5.4.13=Qualified Certificate: AAPF-PF-M-5W-APSC,
o=certificado-eletronico-de-empleado-publico-o=COMUNIDAD DE MADRID,
serialNumber=50042611Q, cn=LOBO ÁLVAREZ_guarentame=MIGUEL ÁNGEL
LOBO ÁLVAREZ - 50042611Q, c=ES
Fecha: 2020.06.09 14:24:54 +02'00'



CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid



**COMITÉ DE
ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN CON
medicamentos
REGIONAL DE LA
COMUNIDAD DE
MADRID**

Anexo I

Composición del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS REGIONAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID

- D^a. Sonia Soto Díaz (Medicina Familiar y Comunitaria – CEIm H. Ramón y Cajal) **Presidenta**
- D^a. María C. de la Cruz Arguedas (Farmacia – CEIm H. Gregorio Marañón) **Vicepresidenta**
- D. Alberto Marcos Dolado (Neurología – CEIm H. Clínico San Carlos)
- D. José Domingo García Labajo (Medicina Intensiva – CEIm H. Rüber Internacional)
- D. Juan Carlos Cámara Vicario (Oncología Médica – CEIm Fundación H. Alcorcón)
- D. Miguel Cervero Jiménez (Medicina Interna – CEIm H. Severo Ochoa de Leganés)
- D^a. M^a Ángeles Cruz Martos (Farmacéutica de Atención Primaria – CEI H. de Fuenlabrada)
- D. Igor Pinedo García (Licenciado en Derecho – ASJUSA)
- D^a. M^a del Mar Ortega Gómez (Inmunología Clínica – CEIm H. La Princesa)
- D. Juan Carpio Jovani (DUE – CEIm Grupo Hospital de Madrid)
- D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández (Farmacia Hospitalaria – CEIm H. de Getafe)
- D. Miguel Ángel María Tablado (Medicina Familiar y Comunitaria – CEIm H. Príncipe Asturias)
- D^a. Carmen Sever Bermejo (representante de los intereses de los pacientes – FEDER)
- D^a Amelia García Luque (Farmacología Clínica – CEIm Hospital Central de la Defensa)
- D. Miguel Ángel Lobo Álvarez (Medicina Familiar y Comunitaria – DG Investigación, Docencia y Documentación) **Secretario**

**ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE SOBRE EL
ESTUDIO EXPERIMENTAL 3**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO	Evaluación de la función eléctrica de las células ganglionares de la retina medido con electroretinograma en patrón en pacientes sometidos a cirugía láser in situ keratomileusis asistida con láser de femtosegundo.
CÓDIGO DEL ESTUDIO:	GLS-5-20 v2.0, 22 mayo 2020.

Yo, _____:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el Dr. Miguel A. Teus
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
- - Cuando quiera.
 - - Sin tener que dar explicaciones.
 - - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud:

SÍ NO

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)

ANEXO III. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE LA PRESENTE TESIS

Estudio experimental 1:

◇ Lauzirika G, Garcia-Gonzalez M, Bolivar G, Hernández-Verdejo JL, Blázquez Sánchez V, Gros-Otero J, Teus MA. *Measurement of the intraocular pressure elevation during laser-assisted in situ keratomileusis flap creation using a femtosecond laser platform*. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Mar 1;10(3):9.

PMID: [34003943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003943/) // DOI: <https://doi.org/10.1167/tvst.10.3.9>

tvst

Article

Measurement of the Intraocular Pressure Elevation During Laser-Assisted In Situ Keratomileusis Flap Creation Using a Femtosecond Laser Platform

Gorka Lauzirika^{1,2}, Montserrat Garcia-Gonzalez^{2,3}, Gema Bolivar⁴, José Luis Hernández-Verdejo⁵, Vanesa Blázquez Sánchez³, Juan Gros-Otero³, and Miguel A. Teus^{2,4,6}

¹ Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, Spain

² Clínica Novovisión, Madrid, Spain

³ Clínica Rementería, Madrid, Spain

⁴ Hospital Universitario Príncipe Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, Spain

⁵ Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

⁶ Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, Spain

Correspondence: Gorka Lauzirika, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Gladiolo s/n, 28933, Móstoles, Spain. e-mail: gorkalauziricasaez@gmail.com

Received: April 22, 2020

Accepted: January 25, 2021

Published: March 10, 2021

Keywords: femtosecond laser (FS); intraocular pressure (IOP); laser assisted in situ keratomileusis (LASIK)

Citation: Lauzirika G, Garcia-Gonzalez M, Bolivar G, Hernández-Verdejo JL, Blázquez Sánchez V, Gros-Otero J, Teus MA. Measurement of the intraocular pressure elevation during laser-assisted in situ keratomileusis flap creation using a femtosecond laser platform. *Trans Vis Sci Technol*. 2021;10(3):9. <https://doi.org/10.1167/tvst.10.3.9>

Purpose: The purpose of this study was to measure the intraocular pressure (IOP) elevation during laser assisted in situ keratomileusis (LASIK) flap creation using the WaveLight FS200 femtosecond (FS) laser platform.

Methods: We conducted an ex vivo experimental study in an animal model. The WaveLight FS200 FS laser platform was used to perform the corneal LASIK flap in freshly enucleated porcine eyes. We measured the changes in IOP from the application of the suction ring (suctioning phase) through the creation of the lamellar corneal flap (cutting phase). The IOP was recorded using a manometric technique with direct cannulation to the anterior chamber.

Results: Nine freshly enucleated porcine eyes were included in the study. The mean baseline IOP before the procedure was 20.33 ± 5.9 mm Hg. The mean IOP increase over baseline IOP was 32.33 ± 11.3 mm Hg at the suctioning phase, and 38.22 ± 11.3 mm Hg at the cutting phase. The total surgical time needed to complete the procedure was 29.5 ± 4.4 seconds.

Conclusions: The WaveLight FS200 FS laser platform produces a low to moderate increase in IOP during LASIK flap creation.

Translational Relevance: The WaveLight FS200 is a safe FS laser platform because it induces a low to moderate IOP increase during LASIK flap creation.

Introduction

Laser assisted in situ keratomileusis (LASIK) is considered one of the techniques of choice to correct ametropias, due to its fast visual rehabilitation and its low incidence of complications.¹ The creation of a LASIK flap can be performed by using a mechanical microkeratome (MM) or a femtosecond (FS) laser.

Although several FS laser platforms have been specifically developed for LASIK flap creation and other corneal procedures, it is noteworthy that the majority of published studies report the visual outcomes and the corneal flap features when using the Intralase (Abbott Medical Optics, Inc., Santa Ana, CA, USA),²⁻⁶ which was the first clinical FS laser approved by the US Food and Drug Administration for creating lamellar corneal flaps. The IntraLase uses

Copyright 2021 The Authors
tvst.arvojournals.org | ISSN: 2164-2591

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.



- ◇ Bolivar G, Garcia-Gonzalez M, Laucirika G, Villa-Collar C, Teus MA. *Intraocular pressure rises during laser in situ keratomileusis: comparison of 3 femtosecond laser platforms*. J Cataract Refract Surg. 2019 Aug;45(8):1172-1176.

PMID: [31213327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31213327/) // DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.03.013>

1172

LABORATORY SCIENCE

Intraocular pressure rises during laser in situ keratomileusis: Comparison of 3 femtosecond laser platforms



Gema Bolivar, MD, PhD, Montserrat Garcia-Gonzalez, MD, PhD, FEBOS-CR, Gorka Laucirika, OD, Cesar Villa-Collar, PhD, Miguel A. Teus, MD, PhD

Purpose: To measure intraocular pressure (IOP) elevations in porcine eyes during laser in situ keratomileusis (LASIK) performed using 3 femtosecond laser platforms.

Setting: Clínica Novovisión, Madrid, Spain.

Design: Experimental study.

Methods: Three femtosecond devices, the iFS 150 kHz, which is the newest-generation IntraLase with a flat interface, and the Victus and LenSx, which are both dual femtosecond lasers with curved interfaces, were used to create lamellar corneal flaps in freshly enucleated porcine eyes. The IOP was recorded during placement of the suction ring on the eye (suctioning phase) and during the intrastromal laser application for flap creation (cutting phase) using a manometric technique with direct cannulation to the anterior chamber.

Results: Twenty-one eyes were analyzed (7 per group). The mean IOP increase during suctioning was significantly higher with the iFS system ($78.14 \text{ mm Hg} \pm 23.6 \text{ [SD]}$) than with the Victus system ($20.28 \pm 6.7 \text{ mm Hg}$) ($P = .0001$). The LenSx system performed the suctioning and appplanation phases simultaneously, making it impossible to obtain the results of the suctioning phase alone. The mean IOP elevation during the cutting phase was significantly lower with the LenSx system ($20 \pm 5.3 \text{ mm Hg}$) than with the iFS ($108.1 \pm 17.0 \text{ mm Hg}$) and Victus ($96.4 \pm 16.8 \text{ mm Hg}$) systems ($P = .0001$). The total surgical time was significantly lower with the LenSx system ($17.21 \pm 0.7 \text{ seconds}$) than with the iFS ($25.10 \pm 4.3 \text{ seconds}$) and Victus ($33.40 \pm 0.7 \text{ seconds}$) systems ($P = .0001$).

Conclusion: The preliminary results suggest that the iFS and Victus systems induced higher IOP increases and required longer surgical times to cut a LASIK flap than the LenSx system.

J Cataract Refract Surg 2019; 45:1172–1176 © 2019 ASCRS and ESCRS

Laser in situ keratomileusis (LASIK) is one of the preferred surgical techniques for correcting myopia, hyperopia, and astigmatism.¹ Laser in situ keratomileusis requires creation of a corneal flap, which is then lifted, and ablation of the corneal stroma using an excimer laser. For many years, the corneal flap was created using a mechanical microkeratome²; however, today many surgeons use femtosecond laser technology for this purpose.^{3,4} This technology seems to be more accurate and is associated with fewer risks than traditional microkeratomes.⁵

The IntraLase (Abbott Medical Optics, Inc.) was the first femtosecond laser approved by the U.S. Food and Drug Administration for creating lamellar corneal flaps. The original version approved in 2000 has been continuously improved; the latest generation is the iFS 150 kHz model.

The IntraLase family uses a system comprised of a suction ring (coupled to a manual syringe) that induces a high intraocular pressure (IOP) increase^{6,7} and a flat patient interface that flattens the cornea to facilitate the cut parallel to the corneal surface.

Several femtosecond platforms that use different patient interfaces (flat versus curved) are available.⁸ In addition, new femtosecond laser platforms have been developed to create corneal LASIK flaps and perform femtosecond laser-assisted cataract surgery with the same device⁹; these include the FEMTO LDV Z8 platform (Ziemer Ophthalmic System AG), the Victus platform (Bausch & Lomb, Inc.), and the LenSx platform (Alcon Laboratories, Inc.). The Victus and LenSx systems both use a curved patient interface that theoretically facilitates docking, induces a lower increase in the IOP, and minimizes corneal compression

Submitted: January 8, 2019 | Final revision submitted: February 20, 2019 | Accepted: February 20, 2019

From Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Bolivar, Teus), University of Alcalá, Alcalá de Henares, and Clínica Rementería (García-González), Clínica Novovisión Madrid (García-González, Laucirika, Teus), and Universidad Europea de Madrid (Villa-Collar), Madrid, Spain.

Corresponding author: Montserrat Garcia-Gonzalez, MD, PhD, FEBOS-CR, Clínica Rementería, Calle Almagro 36, 28010 Madrid, Spain. Email: montserratgarcia@clinicarenteria.es.

© 2019 ASCRS and ESCRS
Published by Elsevier Inc.

0886-3350/\$ - see frontmatter
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.03.013>

Estudio experimental 2:

- ◇ Katsanos A, Arranz-Marquez E, Cañones R, Lauzirika G, Rodríguez-Perez I, Teus MA. *Retinal nerve fiber layer thickness after laser-assisted subepithelial keratomileusis and femtosecond LASIK: a prospective observational cohort study.* Clin Ophthalmol. 2018 Jul 4;12:1213-1218.

PMID: [30013314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30013314/) // DOI: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S168033>

Clinical Ophthalmology

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Retinal nerve fiber layer thickness after laser-assisted subepithelial keratomileusis and femtosecond LASIK: a prospective observational cohort study

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Ophthalmology

Andreas Katsanos¹⁻³
Esther Arranz-Marquez^{1,4}
Rafael Cañones²
Gorka Lauzirika¹
Isabel Rodríguez-Perez¹
Miguel A Teus^{1,2}

¹Clinica Novovisión, Madrid, Spain;
²Department of Ophthalmology,
University of Alcalá, Alcalá de
Henares, Spain; ³Department of
Ophthalmology, University of Ioannina,
Ioannina, Greece; ⁴Ophthalmology
Hospital, Móstoles, Madrid, Spain

Purpose: Based on the assumption that high levels of intraocular pressure (IOP) during femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (FS-LASIK) may compromise the retinal nerve fiber layer (RNFL), newer femtosecond platforms that operate without causing significant IOP elevation have been developed in recent years. However, this assumption has not been adequately tested. The aim of the current study was to evaluate possible changes in RNFL thickness in nonglaucomatous myopic patients undergoing FS-LASIK using the 60 KHz IntraLase® device that significantly elevates the IOP for an appreciable period of time vs an advanced surface ablation technique (laser-assisted subepithelial keratomileusis, LASEK) that does not induce any IOP elevation.

Methods: This was a prospective, observational, controlled cohort study. One randomly selected eye of 114 consecutive eligible patients was analyzed. Inclusion criteria were myopia up to -6.00 diopters and astigmatism up to -2.00 diopters. As clinically indicated, 50 patients underwent LASEK and 64 underwent FS-LASIK. The RNFL thickness was determined with a spectral-domain optical coherence tomography device preoperatively and 3 months postoperatively by the same masked observer.

Results: There was no significant difference in preoperative refractive error, age, or sex between the groups. Preoperatively, central corneal thickness was significantly lower in the LASEK group (529.1 ± 36.1 vs 562.4 ± 31.6 μm , $P=0.001$). For the LASEK group, there was no significant difference between preoperative and postoperative RNFL thickness in the studied sectors (superior-temporal, temporal, inferior-temporal, average). For the FS-LASIK group, compared to preoperative RNFL measures, statistically significant thicker postoperative values were found for the average RNFL (mean difference: 0.67 μm , 0.7% increase, $P=0.008$) and the inferior-temporal sector (mean difference: 0.92 μm , 0.6% increase, $P=0.02$).

Conclusion: LASIK with a femtosecond platform that induces high intraoperative IOP did not cause RNFL thinning. The observed differences between preoperative and postoperative values are below the axial resolution limit of optical coherence tomography devices.

Keywords: femtosecond laser, glaucoma, surface ablation, LASEK, photorefractive keratectomy, RNFL

Correspondence: Andreas Katsanos
Department of Ophthalmology,
University of Ioannina, Stavros Niarchos
Avenue, 45110 Ioannina, Greece
Tel +30 2651 09 9657
Email katsanos@cc.uoi.gr

Introduction

The advent of femtosecond lasers in the field of refractive surgery has improved the characteristics of corneal flaps created in laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK).¹⁻³ Femtosecond lasers use infrared light (1,053 nm) to accurately photodisrupt

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress    
<https://doi.org/10.2147/OPTH.S168033>

Clinical Ophthalmology 2018:12 1213-1218

1213

© 2018 Katsanos et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution - Non Commercial (unported, v3.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

Estudio experimental 3:

- ◇ Lauzirika G, Arranz-Marquez E, Garcia-Gonzalez M, Hernández-Verdejo JL, Teus MA. *Impact of femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis on retinal ganglion cell function*. Eur J Ophthalmol. 2021 Jul 27;11206721211035633.


PMID: [34313139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313139/) // DOI: <https://doi.org/10.1177/11206721211035633>

Original research article

EJO | European
Journal of
Ophthalmology

Impact of femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis on retinal ganglion cell function

European Journal of Ophthalmology
1–7
© The Author(s) 2021
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: [10.1177/11206721211035633](https://doi.org/10.1177/11206721211035633)
journals.sagepub.com/home/ejo
SAGE

Gorka Lauzirika^{1,2} , Esther Arranz-Marquez^{1,2},
Montserrat Garcia-Gonzalez^{2,3}, José Luis Hernández-Verdejo⁴
and Miguel A. Teus^{2,5,6}

Abstract

Purpose: To analyse the effect of femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (FS-LASIK) on the electrical response of retinal ganglion cells using pattern electroretinography (pERG).

Methods: This was a longitudinal, prospective, observational pilot study. We included consecutive myopic patients who underwent FS-LASIK to correct up to 6 dioptres of myopia and up to 2 dioptres of astigmatism. Patients with excessive blinking or tearing and those with Snellen uncorrected visual acuity less than 0.9 dec on postop day 1 were excluded. Diopsys NOVA® (Diopsys Inc., NJ) pERG records, using high- and low-contrast patterns, were obtained 16 h and 1 month after FS-LASIK was performed. Magnitude (μV), Magnitude D (μV), Magnitude D/Magnitude ratio and signal-to-noise ratio (dB) were analysed. Wilcoxon test for nonparametric paired data was employed.

Results: pERG data from 24 eyes were analysed from 24 patients who underwent FS-LASIK. Mean age was 35.79 ± 9.86 years. Mean preoperative refraction was $-2.69 \pm 7.6\text{D}$ (spherical) and $-0.38 \pm 0.40\text{D}$ (cylinder). Mean surgical time was $56.88 \pm 7.6\text{s}$. No statistically significant differences were obtained for any of the studied parameters when comparing 16 h with 1 month after FS-LASIK, with the exception of Magnitude with low contrast, which increased from 1.21 ± 0.2 to $1.39 \pm 0.29 \mu\text{V}$ at 16 h and 1 month postoperatively, respectively ($p=0.03$).

Conclusions: FS-LASIK seems to induce a mild and transitory defect in retinal ganglion cell function. Only a mild decrease was detected in the magnitude value for low-contrast stimuli when pERG was performed 16 h postoperatively, and it returned to normal 1 month after surgery.

Keywords

Pattern electroretinography, retinal ganglion cells, femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis

Date received: 1 April 2021; accepted: 9 July 2021

Introduction

Laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK) is one of the preferred surgical techniques for the correction of myopia. In LASIK surgery, a thin corneal layer (corneal flap) is created.¹ This corneal flap is lifted during surgery to ablate part of the underlying corneal stroma with an excimer laser to a depth that depends on the number of dioptres to be corrected. Finally, the corneal flap is repositioned over the residual stromal bed. For many years, this flap has been created using a mechanical microkeratome.¹ However, for some time, there has been the possibility of creating a corneal flap using a femtosecond laser (FSL).^{2,3} This

¹Department of Ophthalmology, Rey Juan Carlos University Hospital, Móstoles, Madrid, Spain

²Novovisión Clinic, Madrid, Spain

³Rementería Clinic, Madrid, Spain

⁴Optics and Optometry Faculty, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

⁵Department of Ophthalmology, Principe de Asturias University Hospital, Madrid, Spain

⁶Medicine Faculty, Alcalá University, Alcalá de Henares, Madrid, Spain

Corresponding author:

Gorka Lauzirika, Department of Ophthalmology, Rey Juan Carlos University Hospital, C/Gladiolo s/n, Móstoles, Madrid 28933, Spain.
Email: gorkalauziricasaez@gmail.com

ANEXO IV. COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES DERIVADAS DE LA PRESENTE TESIS

Estudio experimental 1:

- ◇ Laucirica G, Garcia-Gonzalez M, Bolivar G, Hernández-Verdejo JL, Teus MA. *Medición en tiempo real del incremento de la presión intraocular durante la creación de un flap corneal usando cuatro láseres de femtosegundo diferentes.* [OPTOM21](#).



Título: MEDICIÓN EN TIEMPO REAL DEL INCREMENTO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN FLAP CORNEAL USANDO CUATRO LÁSERES DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES

ID: 02007

Tipo: Comunicación oral

Área temática: Cirugía refractiva

Autores:

Gorka Laucirica Saez¹, Montserrat García Gonzalez¹, Gema Bolivar Sanchez¹, Jose Luis Hernández Verdejo¹, Miguel Angel Teus¹

Instituciones:

1) Hospital Universitario Rey Juan Carlos, 2) Clínica Novovisión, 3) Clínica Rementería, 4) Hospital Universitario Príncipe de Asturias, 5) Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutentes de Madrid

Presentador: Gorka Laucirica Sáez

D. IGNACIO JOSÉ DE COSTA GONZÁLEZ, Secretario del Consejo General de Colegios de Ópticos-Optometristas:

CERTIFICA:

Que la comunicación libre arriba indicada, ha sido presentada durante **OPTOM´21 Online (26 Congreso de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica)** celebrado del ocho al veintiocho de mayo de dos mil veintiuno en formato virtual.

Y para que conste, expido la presente certificación con el visto bueno del Sr. Presidente, en Madrid, a veintiocho de mayo de dos mil veintiuno.

Vº Bº PRESIDENTE  Juan Carlos Martínez Moral	SECRETARIO GENERAL  Ignacio José de Costa González	COORDINADOR  Jesús García Poyatos	
ORGANIZA:	AVALA:	COLABORA:	PARTNER PREFERENTE:
			

- ◇ Garcia-Gonzalez M, Laucirica G, Gros-Otero J, Rodríguez-Pérez I, Teus M. *Evaluación del incremento de la presión intraocular durante la cirugía LASIK empleando 4 láseres de femtosegundo para la creación del lentículo corneal.* [SECOIR 2020](#).

programa científico

35 CONGRESO VIRTUAL
secoir

SÁBADO 5 SEPTIEMBRE

10:30 - 12:00

SESIÓN DE COMUNICACIONES LIBRES: REFRACTIVA
Presidente: Fernando Llovet
Secretario: Federico Alonso

10:30
CO-12
CONCORDANCIA EN LA MEDICIÓN DE LA PAQUIMETRÍA CENTRAL ENTRE 4 DISPOSITIVOS: LASER EXCÍMER WAVELIGHT EX500, ULTRASONIDOS, PENTACAM Y TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE SEGMENTO ANTERIOR.
Almorín Fernández-Vigo, Ignacio¹; Sánchez Guillén, Inés¹; Macarro Merino, Ana²; Fernández-Vigo Escribano, Cristina²; De Pablos Gómez de Liaño, Lucia³; Fernández-Vigo López, José Ángel².
¹Centro Internacional de Oftalmología Avanzada, Badajoz; ²Centro Internacional de Oftalmología Avanzada, Madrid; ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

10:37
CO-14
EVALUACIÓN DEL INCREMENTO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CIRUGÍA LASIK EMPLEANDO 4 LÁSERES DE FEMTOSEGUNDO PARA LA CREACIÓN DEL LENTÍCULO CORNEAL.
García González, Montserrat¹; Laucirica, Gorka²; Gros-Otero, Juan¹; Rodríguez-Pérez, Isabel²; Teus, Miguel².
¹Clínica Rementería, Madrid; ²Clínica Novovisión, Madrid.

10:44
CO-15
CÁLCULO DE POTENCIA CORNEAL EN OJOS INTERVENIDOS MEDIANTE SMALL INCISION LENTICULE EXTRACTION (SMILE).
De Rojas Silva, María Victoria; Tobío Ruibal, Adrián.
Victoria de Rojas Instituto Oftalmológico, A Coruña.

10:51
CO-16
IMPLANTACIÓN DE LENTE INTRAOCULAR FÁQUICA EN LA CÁMARA POSTERIOR: COMPARACIÓN DE LA EFICACIA PARA LA CORRECCIÓN DE LA MIOPIA BAJA A MODERADA Y ALTA.
Pinto, Christophe; Monteiro, Tiago; Franqueira, Nuno; Faria-Correia, Fernando; Freitas, Rui; Mendes, José.
Hospital de Braga, Portugal.

10:58
CO-17
IMPLANTACIÓN DE LENTE INTRAOCULAR FÁQUICA EN LA CÁMARA POSTERIOR: COMPARACIÓN DE SEGURIDAD PARA LA CORRECCIÓN DE LA MIOPIA BAJA A MODERADA Y ALTA.
Pinto, Christophe; Monteiro, Tiago; Franqueira, Nuno; Faria-Correia, Fernando; Freitas, Rui; Mendes, José.
Hospital de Braga, Portugal.

11:05
CO-18
ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LENTE TÓRICA FÁQUICA.
Cano Ortiz, Antonio; Sánchez Ventosa, Álvaro; Castillo Eslava, Rosa; Gomera Martínez, Aurora; Villarrubia Cuadrado, Alberto.
Instituto de Oftalmología la Arruzafa - Hospital la Arruzafa, Córdoba.

www.secoir2020.com

11

- ◇ Laucirica G, Garcia-Gonzalez M, Bolivar G, Blázquez Sánchez V, Hernández-Verdejo JL, Teus MA. *Measurement of real-time intraocular pressure increase during LASIK flap-creation using four different femtosecond laser platforms.* [ESONT \(ESCRS\) 2019.](#)



Presenting Author: G. Laucirica
Saez
SPAIN

Paper Type: Poster

Category: ESONT Presented
Posters

Measurement of real-time intraocular pressure increase during LASIK flap-creation using four different femtosecond laser platforms

PURPOSE:

Measurement of real-time intraocular pressure increase during LASIK flap creation using 4 different femtosecond laser platforms

SETTING:

Clínica Novovisión and Clínica Rementería (Madrid, Spain).

METHODS:

Ex-vivo experimental animal study. Four FS devices, the iFS (the newest-generation IntraLase device with a flat interface), the WaveLight FS200 (that uses a flat interface), and the Victus and LenSx (both dual-FS lasers with curved interfaces), were used to create lamellar corneal flaps in freshly enucleated porcine eyes. The IOPs were recorded during placement of the suction ring on the eye (suctioning phase) and during the intrastromal laser application for flap creation (cutting phase) using a manometric technique with direct cannulation to the anterior chamber

RESULTS:

Twenty-eight eyes were analyzed (n=7/group). The mean IOP increase during suctioning was significantly (P=0.0001) higher with iFS (78.14±23.6 mmHg) and FS200 (57.94±17.3 mmHg) than with Victus (20.28±6.7 mmHg). LenSx performed the suctioning and applanation phases simultaneously, making it impossible to obtain the results of the suctioning phase alone. The IOP elevation during the cutting phase was significantly (P=0.0001) lower with LenSx (20±5 mmHg) compared with iFS (108.1±17 mmHg), FS200 (49.9±17 mmHg) and Victus (96.4±16 mmHg). The total surgical time was significantly (P=0.0001) lower with LenSx (17.2±0.7 seconds) compared with iFS (25.1±4.3 seconds), FS200 (29.6±4.4 seconds) and Victus (33.4±0.7 seconds)

CONCLUSIONS:

Our preliminary results suggested that iFS, FS200 and Victus FS systems induced higher IOP increases and required longer surgical times to cut a LASIK flap than LenSx.

- ◇ Garcia-Gonzalez M, Laucirica G, Bolivar G, Arranz-Marquez E, Gros-Otero J, Blazquez V, Teus M. *Analysis of intraocular pressure elevation during LASIK surgery: a comparative study of four femtosecond laser devices.* [ESCRS 2019.](#)

TUESDAY 17 SEPTEMBER

08.30 - 10.30

FREE PAPER SESSION

Advanced Tools for Outcome Assessment

Free Paper Forum: Podium 4

Chairperson: M. Teus *SPAIN*

Co-Chairperson: S. Palkovits *AUSTRIA*

- | | |
|--|--|
| <p>08.30 A. Piccinini, O. Golan, E. Torres-Netto, F. Hafezi, J. Randleman <i>BRAZIL</i>
Higher order aberration measurement comparison between Scheimpflug and dual-Scheimpflug technology</p> <p>08.36 D. Pinero Llorens, A. Molina-Martin, V. Camps, M. Caballero, D. de Fez, H. Fukumitsu <i>SPAIN</i>
Validation of corneal topographic and aberrometric measurements obtained by colour light-emitting diode reflection topography in healthy eyes</p> <p>08.42 A. Kovalov, O. Averyanova, I. Kovalov <i>UKRAINE</i>
Possible effect of induced higher order aberrations (HOA) on myopia control by orthokeratology</p> <p>08.48 C. McAlinden, J. Schwiegerling, J. Khadka, K. Pesudovs <i>UK</i>
Corneal aberrations measured with the Oculus Pentacam HR: repeatability and reproducibility</p> <p>08.54 J. Mehta, A. Hipsley, Y. Liu, B. Hall <i>SINGAPORE</i>
Correlation of wound healing with accommodative stability utilising iTrace wavefront aberrometry</p> <p>09.00 V. Molebny, O. Molebna, J. Wakil, I. Pallikaris <i>UKRAINE</i>
Q-factor as a descriptor of the refractive dysfunction of the lens</p> <p>09.06 Discussion</p> <p>09.14 I. Mushkova, N. Maychuk, A. Ignatyev <i>RUSSIA</i>
Hyperopic refraction accompanied by irregular astigmatism after radial keratotomy: two-step technology for optical rehabilitation</p> <p>09.20 R. Rampat, L. Dumas, J. Malet, D. Gatinel <i>UK</i>
An improved wavefront reconstruction method for human eyes</p> <p>09.26 I. Salah Mabed, A. Saad, D. Gatinel <i>FRANCE</i>
Investigating the topographic effect of epithelium in myopic eyes with and without topographic preoperative abnormalities</p> <p>09.32 G. Kundu, R. Shetty, A. Roy, M. Francis <i>INDIA</i>
Next generation mapping of 3D epithelium thickness: a tool to assess wound healing after refractive surgery</p> <p>09.38 V. Murugesan, S. Azimeera, T. Makhwana, R. Tandon <i>INDIA</i>
Correlation of ocular aberrations with PTA in myopic femtosecond flap LASIK</p> | <p>09.44 S. Mahmoud, Z. Hassanin, A. Shama <i>EGYPT</i>
Comparison of corneal higher-order aberrations after sub-Bowman's keratomileusis and femtosecond laser-assisted LASIK for myopia and myopic astigmatism</p> <p>09.50 M. Dirisamer, F. Reinking, J. Siedlecki, N. Luft, S. Priglinger <i>GERMANY</i>
Impact of extreme (flat and steep) keratometry on the safety and efficacy of small incision lenticule extraction: a matched comparative study</p> <p>09.56 Discussion</p> <p>10.04 M. Garcia-Gonzalez, G. Laucirica, G. Bolivar, E. Arranz-Marquez, J. Gros-Otero, V. Blazquez, M. Teus <i>SPAIN</i>
Analysis of intraocular pressure elevation during LASIK surgery: a comparative study of four femtosecond laser devices</p> <p>10.10 I. De Pascale, M. De Bernardo, L. Vitiello, G. Cembalo, D. Biondino, C. Casaburi, N. Rosa <i>ITALY</i>
Goldmann applanation tonometry-correcting equations: comparison with dynamic contour tonometry</p> <p>10.16 Z. Dadachanji, P. Khamar, R. Shetty, A. Ghosh <i>INDIA</i>
Translational applications for a point-of-care molecular diagnostic kit in refractive surgery: the future!</p> <p>10.22 Discussion</p> <p>10.30 End of session</p> |
|--|--|

TUESDAY

Estudio experimental 3:

- ◇ Laucirica G, Arranz-Marquez E, Alonso Castellanos M, Teus MA. *Evaluación de la función de las células ganglionares de la retina mediante electroretinograma en patrón tras cirugía LASIK asistida por femtosegundo.* [OPTOM21](#).



Título: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA MEDIANTE ELECTRORETINOGRAMA PATRÓN TRAS CIRUGÍA LASIK ASISTIDA POR FEMTOSEGUNDO

ID: 02006

Tipo: Comunicación en e-póster

Área temática: Cirugía refractiva

Autores:

Gorka Laucirica Sáez¹, Esther Arranz Márquez¹, Miriam Alonso Castellanos¹, Miguel Ángel Teus¹

Instituciones:

1) Hospital Universitario Rey Juan Carlos, 2) Clínica Novovision

Presentador: Gorka Laucirica Sáez

D. IGNACIO JOSÉ DE COSTA GONZÁLEZ, Secretario del Consejo General de Colegios de Ópticos-Optometristas:

CERTIFICA:

Que la comunicación libre arriba indicada, ha sido presentada durante **OPTOM 21 Online (26 Congreso de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica)** celebrado del ocho al veintiocho de mayo de dos mil veintiuno en formato virtual.

Y para que conste, expido la presente certificación con el visto bueno del Sr. Presidente, en Madrid, a veintiocho de mayo de dos mil veintiuno.

Vº Bº PRESIDENTE	SECRETARIO GENERAL	COORDINADOR	
			
Juan Carlos Martínez Moral	Ignacio José de Costa González	Jesús García Poyatos	
ORGANIZA:	AVALA:	COLABORA:	PARTNER PREFERENTE:
			

- ◇ Garcia-Gonzalez M, Laucirika G, Arranz-Marquez E, Hernández-Verdejo JL, Rodriguez-Perez I, Teus MA. *Impact of femtosecond laser in situ keratomileusis on retinal ganglion cell function evaluated by pattern electroretinogram (pERG)*. [ESCRS 2021](#).



Refractive

PP565

Impact of femtosecond laser in situ keratomileusis on retinal ganglion cell function evaluated by pattern electroretinogram (pERG)

Presenting author: Montserrat Garcia-Gonzalez, Spain

Purpose:

To analyze the effect of femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (FS-LASIK) on the electrical response of retinal ganglion cells using pattern electroretinography (pERG).

Setting:

Clínica Novovisión, Madrid, Spain.

Methods:

Longitudinal, prospective and observational pilot study. We included healthy myopic patients who underwent FS-LASIK to correct up to 6 diopters (D) of myopia and up to 2D of astigmatism. Patients with excessive blinking or tearing and those with Snellen uncorrected visual acuity less than 0.9 (decimal notation) on postop day 1 were excluded. Diopsys NOVA® (Diopsys Inc., NJ, USA) pERG records, using high- and low-contrast patterns, were obtained 16 hours and 1 month after FS-LASIK was performed. Magnitude (μV), Magnitude D (μV), Magnitude D/Magnitude ratio, and signal-to-noise ratio (dB) were analyzed. Wilcoxon test for nonparametric paired data was used.

Results:

pERG data from 24 eyes were analyzed from 24 patients who underwent FS-LASIK. Mean age was 35.79 ± 9.9 years. Mean preoperative refraction was -2.69 ± 7.6 D (sphere) and -0.38 ± 0.40 D (cylinder). Mean surgical time was 56.88 ± 7.6 seconds. No statistically significant differences were obtained for any of the studied parameters when comparing 16 hours with 1 month after FS-LASIK, with the exception of Magnitude with low contrast, which increased from 1.21 ± 0.2 μV to 1.39 ± 0.29 μV at 16 hours and 1 month postoperatively, respectively ($P=0.03$).

Conclusions:

FS-LASIK seems to induce a mild and transitory defect in retinal ganglion cell function. Only a mild decrease was detected in the magnitude value for low-contrast stimuli when pERG was performed 16 hours postoperatively, and it returned to normal 1 month after surgery.

◇ Ketabi Shadvar S, Arranz-Marquez E, Laucirica G, Garcia-Gonzalez M, Teus M.

Evaluation of retinal ganglion cell function measured by pattern electroretinogram

(pERG) after femtosecond laser-assisted LASIK (FS-LASIK). Congreso de invierno

[ESCRS 2020.](#)

FRIDAY 21 FEBRUARY

08.15 – 10.10

FREE PAPER SESSION

Refractive

Fes 1

Chairperson: **B. Cochener-Lamard** *FRANCE*

Co-Chairpersons: **M. El Bakkali** *MOROCCO*
S. Ganesh *INDIA*

- | | | | |
|-------|--|-------|--|
| 08.15 | S. Shukhaev, A. Matveeva, O. Kirillova, Y. Novak <i>RUSSIA</i>
Evaluation of the calculation accuracy of the trifocal IOL using various keratometric data | 09.20 | H. Abdshahzadeh, F. Gilardoni, E. Torres-Netto, R. Abrishamchi, N. Hafezi, F. Hafezi <i>SWITZERLAND</i>
Assessment of postoperative haze after deep transepithelial photorefractive keratectomy (trans-PRK) without mitomycin using a new ablation algorithm to smoothen the stromal wound bed |
| 08.21 | J. Cuthbertson, S. Srinivasan <i>UK</i>
Visual and refractive outcomes following implantation of a small aperture IOL in eyes with previous laser vision correction | 09.26 | Discussion |
| 08.27 | D. Holland, T. Herbst, I. Matthaie, F. Rüfer <i>GERMANY</i>
Comparison of visual symptoms in mesopic conditions of two different models of a non-rational symmetric EDOF IOL: LENTIS Comfort and FEMTIS Comfort | 09.30 | M. Chahbi, K. Nayme <i>MOROCCO</i>
Transepithelial photorefractive keratectomy for treatment of low to moderate myopia and astigmatism with aberration-free ablation profile |
| 08.33 | E. Law, R. Aggarwal, H. Kasaby, P. Buckhurst, H. Buckhurst <i>UK</i>
Comparison of visual outcomes following bilateral implantation of multifocal intraocular lenses of different designs | 09.36 | J. Sánchez González, F. Alonso Aliste, J. Amián Cordero, C. Rocha De Lossada, M. Sánchez González, C. De Hita Cantalejo, M. Hernández Barahona <i>SPAIN</i>
Visual outcomes of SUPRACOR for presbyopia: 24-month follow-up |
| 08.39 | D. Lopes, T. Loureiro, R. Carreira, S. Barros, I. Machado, P. Campos, N. Campos <i>PORTUGAL</i>
Long-term outcome of bilateral implantation of EDOF intraocular lens AT LARA 829 MP | 09.42 | I. Mushkova, S. Kostenev, A. Karimova, G. Gamidov <i>RUSSIA</i>
SMILE surgery with and without cyclotorsion: comparative analysis of the early clinical and functional results |
| 08.45 | H. Alrabiah, O. Al-Shymali, J. L. Alio <i>SPAIN</i>
Treatment of neuroadaptation failure following multifocal IOL implantation by multifocal IOL optical exchange: an update in clinical outcomes and patient satisfaction | 09.48 | S. Ganesh, S. Brar <i>INDIA</i>
Incidence of post SMILE ectasia in patients with normal and borderline topography from a high volume refractive surgery center in India |
| 08.51 | I. Fischinger, K. Tetz, M. Bolz, M. Tetz <i>GERMANY</i>
Outcome of phakic anterior chamber lens implantation in patients with corneal ectasia | 09.54 | E. Torres-Netto, B. Spuru, S. Kling, F. Gilardoni, A. Lazaridis, W. Sekundo, F. Hafezi <i>SWITZERLAND</i>
Biomechanical effect of corneal cross-linking (CXL) in fellow human corneas following SMILE or PRK in an ex-vivo model for postoperative ectasia |
| 08.57 | Discussion | 10.00 | Discussion |
| 09.02 | D. Breyer, H. Kaymak, K. Klabe, A. Breyer, M. Kirca, F. Kretz, G. Auffarth <i>GERMANY</i>
7 years of SMILE complications: still smiling? | 10.10 | End of session |
| 09.08 | A. Doga, I. Mushkova, A. Karimova, E. Kechin <i>RUSSIA</i>
1050 Hz vs 1100 Hz excimer laser platforms for LASIK procedures in low-to-moderate myopia: experimental and clinical study | | |
| 09.14 | S. Ketabi Shadvar, E. Arranz-Marquez, G. Laucirica, M. Garcia-Gonzalez, M. Teus <i>SPAIN</i>
Evaluation of retinal ganglion cell function measured by pattern electroretinogram (pERG) after femtosecond laser-assisted LASIK (FS-LASIK) | | |

ANEXO V. CAPÍTULOS DE LIBROS DERIVADOS DE LA PRESENTE TESIS

Coautor de dos capítulos de la ponencia anual de la sociedad española de oftalmología (SEO) de 2022, que tiene como título *Láser de femtosegundo en la cirugía del segmento anterior*. Dirigida por la Dra. Montserrat García González y por el Profesor Miguel A. Teus:

- ◇ Capítulo 4.1.6. *Incremento de la presión intraocular durante la cirugía Femto-LASIK: diferencias entre modelos de láser de femtosegundo*. Autores: Gorka Laucirica Saez, José Luis Hernández Verdejo y Gema Bolívar de Miguel.

Estudio experimental 1.

- ◇ Capítulo 4.1.7. *Posibles efectos del incremento de la PIO sobre las distintas estructuras oculares durante la cirugía Femto-LASIK*. Autores: Gorka Laucirica Saez, José Luis Hernández Verdejo y Esther Arranz Márquez.

Estudio experimental 2.

They didn't know it was impossible so they did it.

Samuel Langhorne Clemens (Mark Twain)

1835 - 1910

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



TESIS DOCTORAL

MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR DURANTE LA CREACIÓN DE UN *FLAP* CORNEAL EN EL LASIK MEDIANTE CUATRO PLATAFORMAS DE LÁSER DE FEMTOSEGUNDO DIFERENTES Y SUS POSIBLES EFECTOS EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y EN LAS CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA.

Memoria para optar al grado de doctor y presentado por

GORKA LAUCIRICA SAEZ

Bajo la dirección de los doctores:

José Luis Hernández Verdejo y Montserrat García González

Madrid, 2022.