

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN  
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**

**Facultad de Medicina  
Universidad de Málaga**

**TESIS DOCTORAL**

**CAMBIOS EN EL GROSOR EPITELIAL CORNEAL TRAS LASIK  
MEDIDO MEDIANTE OCT-SA COMBINADA CON ANILLO DE  
PLÁCIDO**

José Manuel Díaz Bernal  
Enero 2022

Directores:

Antonio F. Moreno Guerrero  
Ignacio García Bastera

Tutor

Manuel Jiménez Navarro



<https://orcid.org/0000-0001-9314-7308>



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: José Manuel Díaz Bernal

 <https://orcid.org/0000-0001-9314-7308>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña **JOSE MANUEL DÍAZ BERNAL**

Estudiante del programa de doctorado **BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD** de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada:

Realizada bajo la tutorización de **MANUEL JIMÉNEZ NAVARRO** y dirección de **IGNACIO GARCÍA BASTERRA Y ANTONIO MORENO GUERRERO** (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a **15** de **ENERO** de **2022**

Fdo.: <b>JOSE MANUEL DÍAZ BERNAL</b> Doctorando/a	Fdo.: <b>MANUEL JIMÉNEZ NAVARRO</b> Tutor/a
Fdo.: <b>IGNACIO GARCÍA BASTERRA Y ANTONIO MORENO GUERRERO</b> Director/es de tesis	





# Certificados



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina y Dermatología

D. Manuel F Jiménez-Navarro, Catedrático de Medicina en Universidad de Málaga

## CERTIFICA

Que D. Jose Manuel Díaz Bernal ha realizado bajo mi tutoría dentro del Programa de Doctorado de esta Facultad, la Tesis Doctoral, titulada: “Cambios en el grosor epitelial corneal tras Lasik medido mediante OCT-SA combinada con anillo de Plácido,” que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a 2 de febrero de 2022.

Fdo.: Manuel Jiménez Navarro

D. Ignacio García Basterra, Facultativo especialista de Área en Hospital  
Universitario Virgen de la Victoria

## CERTIFICA

Que D. Jose Manuel Díaz Bernal ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “Cambios en el grosor epitelial corneal tras Lasik medido mediante OCT-SA combinada con anillo de Plácido,” que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor. Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a 2 de febrero de 2022.

Fdo: Ignacio García Basterra



D. Antonio Moreno Guerrero, Profesor Titular de Medicina en Universidad de Málaga, adscrita al Área de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

### CERTIFICA

Que D. Jose Manuel Díaz Bernal ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “Cambios en el grosor epitelial corneal tras lasik medido mediante OCT-SA combinada con anillo de Plácido”, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a 2 de febrero de 2022.

Fdo: Antonio Moreno Guerrero



# Agradecimientos



En primer lugar, mi más profundo agradecimiento al profesor D. Antonio Moreno Guerrero. Gracias a sus propuestas, sus correcciones, consejos y a haber dejado a mi alcance todos los medios posibles para poder hacer esta investigación.

Al Dr. Ignacio García Basterra, artífice de este proyecto. Director, amigo, mentor y apoyo incansable. Luz y guía desde mi primer contacto con la Oftalmología hasta el final de este trabajo. Gracias por estar desde el principio, mi agradecimiento a él requeriría de una extensión inasumible en una tesis doctoral.

Al Dr. Jose Mora, mi referente y ejemplo a seguir desde mis primeros pasos en la Oftalmología hasta hoy. Fuente continua de inspiración y buen hacer. Siempre disponible y cercano. Gracias por poner alma en mi día a día. Otro manuscrito quedaría corto.

Al Profesor Manuel Jiménez, uno de los pilares que sembraron en mi la pasión por la investigación. Siempre dispuesto y accesible, eternamente agradecido a su enorme ayuda desinteresada gracias a la cual en gran parte es posible que este trabajo salga a la luz.

A mis compañeros del servicio de oftalmología. El trabajo diario junto a ellos es para mí un verdadero placer.

A mi familia y amigos, por estar apoyándome siempre.



# Resumen



## Propósito:

Investigar patrones de variaciones a corto y largo plazo en el grosor del epitelio corneal (GEC) en diferentes sectores después de la queratomileusis in situ con láser (LASIK) miópico usando tomografía de coherencia óptica del segmento anterior (OCT-SA) combinada con topografía basada en disco de Plácido.

## Métodos:

En este estudio retrospectivo, se inscribieron 36 sujetos (72 ojos) que se sometieron a cirugía miope LASIK y 53 sujetos sanos (106 ojos) que sirvieron como controles. La OCT-SA (MS-39) fue realizada en todos los pacientes antes de la cirugía y posteriormente al día 1, al mes y a los 6 meses después de la cirugía. Se obtienen imágenes tomográficas corneales y valores de GEC de los 8 mm centrales, dividiéndolo de forma automática en 9 cuadrantes y dos anillos concéntricos. Se realizó un análisis estadístico para analizar los cambios de GEC a lo largo del tiempo después de LASIK y para detectar patrones de remodelación de GEC en comparación con sujetos sanos. Se realizó un análisis multivariado para buscar posibles predictores de GEC final.

## Resultados:

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de parámetros demográficos y del segmento anterior (todos  $p > 0,05$ ). Después del LASIK, todos los sectores y anillos se engrosaron con el tiempo (1,62-8,32

$\mu\text{m}$ ;  $p < 0,01$ ). Excepto el sector central, todas las áreas alcanzaron el valor de CET más grueso al día siguiente de la cirugía con un adelgazamiento epitelial progresivo entre 1 y 6 meses de seguimiento. Los cambios en CET ocurrieron independientemente del grado de miopía antes del LASIK o la refracción final ( $p > 0,05$ ). Ninguna de las variables clínicas estudiadas, incluidas las dioptrías corregidas, mostró correlación con el CET final ( $p > 0,05$ ).

Independientemente de los parámetros del segmento anterior y de las dioptrías corregidas, el GEC aumenta después de la cirugía LASIK. Los sectores del anillo central y del anillo interno incrementan más que los periféricos. Los cambios en el GEC medio y por sectores medido mediante la OCT-SA se mantienen en pacientes intervenidos de LASIK hace más de un año. La remodelación del CET después del LASIK miópico debe tenerse en cuenta al planificar la cirugía refractiva.



# Índice

<b>1. Abreviaturas</b>	<b>16</b>
<b>2. Importancia y justificación.</b>	<b>18</b>
<b>3. Objetivos.</b>	<b>22</b>
<b>4. Introducción.</b>	<b>25</b>
<b>Anatomía.</b>	<b>25</b>
Córnea:	25
Epitelio corneal:	26
Capa de Bowman:	28
Estroma o substantia propria:	28
Membrana Descemet:	29
Endotelio corneal:	30
<b>Modalidades de estudio en segmento anterior</b>	<b>31</b>
Queratoscopia basada en disco de plácido:	31
Videoqueratoscopia:	32
Topografía basada en mapas de elevación:	35
OCT:	37
Combinación de OCT-SA y anillo de Plácido:	44
<b>Cirugía refractiva:</b>	<b>46</b>
Origen de la cirugía refractiva incisional:	46
Desarrollo de la cirugía refractiva lamelar:	47
Láser Excímer:	49
Combinación de cirugía lamelar y láser excímer: Queratomileusis In Situ por láser:	52
Importancia de la medición del GEC y su papel en la cirugía refractiva:	57
<b>5. Hipótesis</b>	<b>61</b>
<b>6. Métodos:</b>	<b>64</b>
<b>Diseño del Estudio:</b>	<b>64</b>
<b>Población a estudio:</b>	<b>64</b>
Grupo de casos:	64
Grupo de controles:	65
<b>Recogida de datos de Historia Clínica:</b>	<b>66</b>

<b>Recogida inicial de datos de exploración oftalmológica:</b>	<b>66</b>
<b>Protocolo:</b>	<b>67</b>
Agudeza visual:	68
Polo anterior:	68
Presión intraocular:	70
Refracción:	70
Histéresis corneal:	71
Retinografía de campo amplio con cámara no midriática:	72
Tomografía y topografía corneal:	73
Grosor epitelial:	77
<b>Técnica:</b>	<b>79</b>
<b>Análisis Estadístico:</b>	<b>80</b>
<b>7.Resultados</b>	<b>84</b>
<b>Estudio descriptivo de la muestra:</b>	<b>84</b>
<b>Estudio de los cambios en el grosor epitelial después de LASIK:</b>	<b>86</b>
Estudio comparativo de ambos grupos:	87
Cambios de GEC por sectores a lo largo del tiempo tras LASIK miópico:	89
Evolución del equivalente esférico tras intervención LASIK miópico:	96
Análisis de relación entre cambios en el GEC según el EE previo a la cirugía.	96
Predictores de espesor epitelial corneal después de LASIK:	98
<b>8. Discusión:</b>	<b>101</b>
<b>Limitaciones</b>	<b>109</b>
<b>Perspectivas</b>	<b>110</b>
<b>9. Conclusiones</b>	<b>114</b>
<b>10. Bibliografía</b>	<b>119</b>
<b>11. Publicaciones aval.</b>	<b>133</b>





# 1. Abreviaturas



OCT-SA: tomografía de coherencia óptica de segmento anterior.

D: dioptría.

EE: equivalente esférico.

GEC: Grosor epitelial corneal.

LASIK: Laser in situ keratomileusis.

OCT: tomografía de coherencia óptica.

PIO: presión intraocular.

PRK: queratectomía fotorefractiva.

Trans-PRK: queratectomía fotorefractiva transepitelial.

SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

FD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio de Fourier.

SS-OCT tomografía de coherencia óptica mediante fuente de barrido.

SNR: ratio ruido/señal.

TD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio temporal.

US-MAF: ultrasonidos de muy alta frecuencia.



## 2.Importancia y justificación.



El defecto refractivo es la causa líder de defecto visual corregible en el mundo, y la cirugía refractiva constituye uno de los procedimientos oculares realizados más frecuentes.<sup>1,2</sup> La miopía constituye el defecto refractivo más frecuente.<sup>3</sup> Su prevalencia está aumentando a lo largo del tiempo, constituyendo un problema de salud pública ya que se estima que millones de personas estén afectadas por esta condición en 2050.<sup>4</sup>

A pesar de ser considerada esta cirugía como un procedimiento estético, el efecto de la cirugía refractiva va más allá de la independencia de gafas, mejorando la calidad de vida, la capacidad de trabajo y el rendimiento en el mismo. En este sentido, la incorporación de nuevos softwares y aparatos cada vez más precisos permiten la obtención de resultados cada vez más predecibles en estos pacientes.

La llegada de la tomografía de coherencia óptica de segmento anterior ha supuesto un cambio de paradigma en el campo de la oftalmología. Ha permitido el análisis in vivo, no invasivo y con alta resolución de estructuras oculares del segmento anterior, teniendo un valor añadido sobre dispositivos que hasta ahora constituían el método de referencia en el estudio del polo anterior. Destaca en este aspecto la incorporación reciente de la medida del epitelio corneal, que tiene un papel clave en la clínica diaria y en la cirugía refractiva.

Creemos que la presente tesis doctoral está plenamente justificada por las siguientes razones:

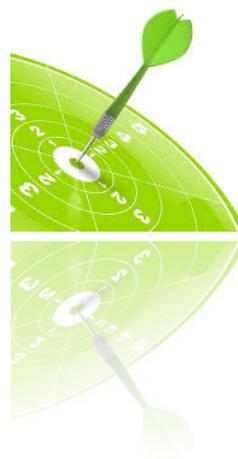
En primer lugar, los recientes avances en la tomografía de coherencia óptica permiten el estudio del epitelio corneal en la clínica diaria, algo que no era posible con la tecnología previa.

En segundo lugar, porque la medida del epitelio actualmente se considera esencial en cirugía refractiva. Cualquier irregularidad de la superficie estromal puede ser parcial o totalmente compensada por cambios del grosor epitelial, no siendo por tanto detectado con topografía corneal basada en Scheimpflug, que hasta ahora constituía el Gold estándar en este campo.

En tercer lugar, porque el conocimiento del perfil previo de grosor epitelial y su variación en el tiempo después de la cirugía corneal podría contribuir positivamente a la precisión de la cirugía refractiva corneal. Por tanto, entender y ser capaces de predecir estos cambios puede mejorar la predictibilidad de los procedimientos refractivos corneales.



# 3. Objetivos



## 3. Objetivos.



### Principales

- I. Medir el grosor epitelial corneal (GEC) mediante esta tecnología y analizar sus valores en un grupo extenso de controles sanos.
- II. Analizar mediante dicho dispositivo las variaciones de GEC en diferentes sectores corneales desde el momento de la cirugía refractiva tipo LASIK miópico hasta el sexto mes y comparar estos resultados con pacientes sanos no intervenidos.
- III. Estudiar posibles correlaciones entre el GEC final y otros parámetros clínicos y de segmento anterior.

### Secundarios:

- IV. Estudiar la combinación de Tomografía de Coherencia Óptica de segmento anterior con topografía basada en disco de Plácido en un mismo dispositivo para uso clínico.
- V. Describir el papel del epitelio corneal en la clínica diaria y la importancia de su medición en cirugía refractiva.



# 4. Introducción



## 4. Introducción.



### Anatomía.



#### Córnea:

La zona anterior de la cubierta externa del globo ocular está formada por una cubierta transparente denominada córnea que se continua posteriormente con la esclera. Se trata de una estructura avascular que se nutre principalmente a través del humor acuoso y está inervada por la división oftálmica del nervio trigémino a través de los nervios ciliares largos. Constituye el primer y más importante medio refractivo del ojo. El poder total refractivo del ojo mirando a un punto en el infinito es de entre 60 y 65 dioptrías siendo entre 43 y 48 de ellas atribuibles a la córnea.<sup>5</sup>

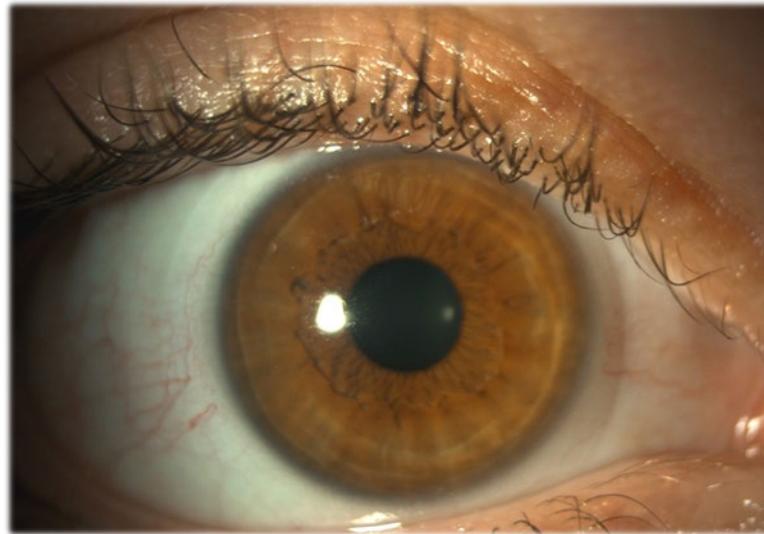


Figura 1: Polo anterior Doctorando. Cortesía Dr Mora Castilla.

Entre los factores que influyen en el poder refractivo corneal destacan:

- La curvatura anterior de la córnea.
- El cambio en el índice refractivo que se da entre aire y córnea.
- El grosor corneal.
- La curvatura posterior de la córnea.
- El cambio que se da en el índice refractivo entre córnea y humor acuoso.

Consta de 5 capas bien diferenciadas:

- Epitelio corneal.
- Capa de Bowman.
- Estroma Corneal.
- Membrana de Descemet.
- Endotelio corneal.

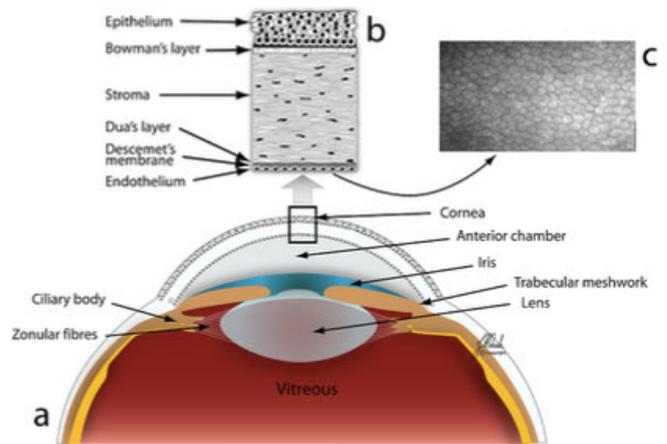


Figura 2: anatomía de la córnea: a) sección de parte anterior del ojo b) sección de la córnea mostrando sus capas c) microscopía confocal in vivo del endotelio. Navaratnam J, Utheim TP, Rajasekhar VK, Shahdadfar A. Substrates for Expansion of Corneal Endothelial Cells towards Bioengineering of Human Corneal Endothelium. *J Funct Biomater.* 2015;6(3):917–45.

### Epitelio corneal:

El epitelio corneal es la capa más externa, se trata de un epitelio estratificado de entre 5 y 7 células de grosor que mide aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ .<sup>6</sup> Entre sus funciones destacan la de constituir una barrera protectora además de mantener una superficie regular. El epitelio se encarga de producir glicocalyx que permite la adhesión de la capa de mucina de la película lagrimal<sup>7</sup> y además posee múltiples proyecciones en la zona apical de las células más superficiales, lo que permite aumentar la estabilidad de la película lagrimal.

Dentro del epitelio se distinguen tres capas:

- La capa más externa está constituida por células superficiales que paulatinamente pierden sus adherencias siendo reemplazadas por células de capas subyacentes.
- La capa intermedia está constituida por 2-3 filas de células aladas, las cuales poseen forma poliédrica además de algunos procesos laterales.

-La capa interna está formada por una única capa de células basales ancladas a la membrana basal epitelial y al estroma a través de fibras de anclaje.<sup>8</sup>

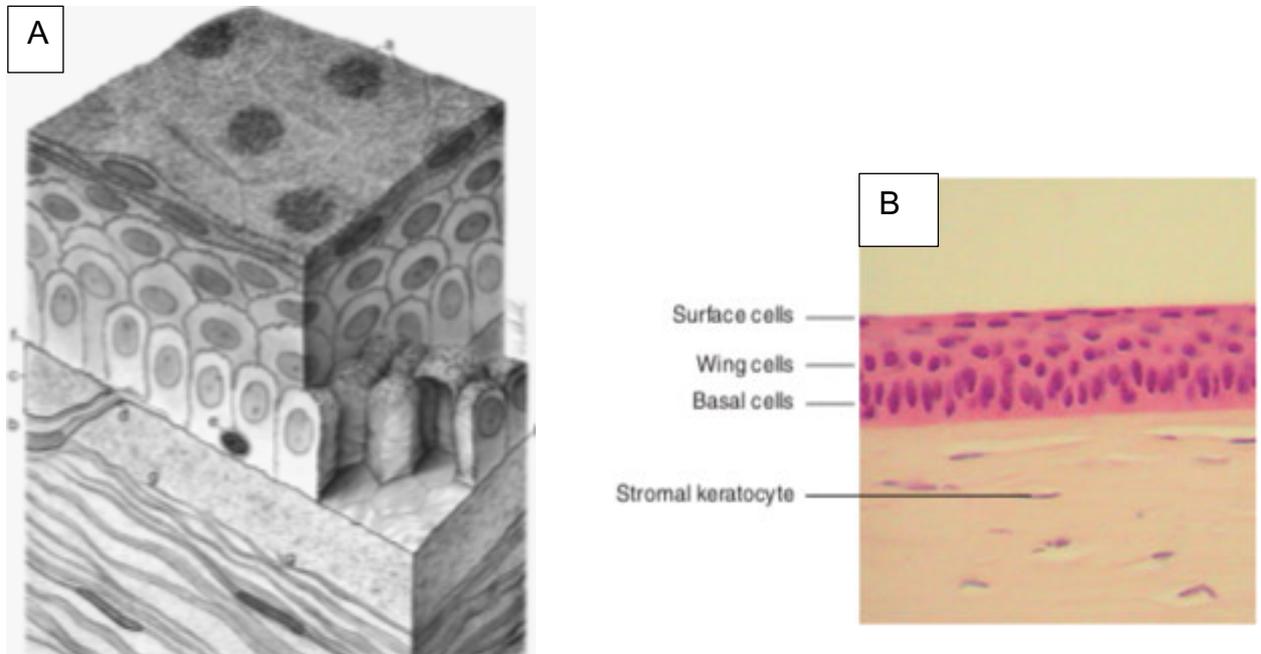


Figura 3: A. Representación tridimensional del epitelio corneal mostrando varias capas de células B. Corte histológico superficial de la córnea que representa capa de células basales, aladas y escamosas. Remington LA. *Clinical Anatomy of the Visual System*. 2nd ed. St Louis. Elsevier/Butterworth-Heinemann. 2005.

El mantenimiento de una superficie regular depende del recambio constante de células epiteliales que acaban siendo vertidas en la película lagrimal. La proliferación epitelial tiene lugar en la capa basal epitelial, en la cual las células ascienden progresivamente convirtiéndose en células aladas que a su vez continúan ascendiendo, convirtiéndose finalmente en células superficiales. Únicamente las células en contacto con la membrana basal (capa de células basales) tienen la capacidad de dividirse.<sup>9</sup> El origen de estas células basales se encuentra en las células madre de la periferia corneal situadas en el limbo.

El tiempo total para el recambio completo del epitelio corneal es de aproximadamente 7 días,<sup>10</sup> siendo más rápido que en otros tejidos. A pesar de esta alta tasa de renovación, el epitelio debe mantener el mismo perfil de grosor

a lo largo del tiempo para mantener el poder refractivo corneal y por tanto la refracción ocular.<sup>11</sup> El perfil epitelial puede afectar al poder refractivo corneal principalmente por 2 motivos:

- Determina la forma de la interfase aire-lágrima.
- Existe diferencia entre el índice refractivo epitelial y el estromal (1.401 frente a 1.377).<sup>12</sup>

Se ha calculado en estudios previos que el epitelio aporta una media de 1.03 dioptrías del total del poder corneal en los 2 mm centrales.<sup>13</sup>

### Capa de Bowman:

Se trata de una capa acelular de función indeterminada con un grosor de entre 8 y 14  $\mu\text{m}$ <sup>6</sup> constituida por láminas de colágeno cruzadas de forma aleatoria en el seno de una sustancia mucoproteica. Constituye una capa de transición entre epitelio y estroma adoptando la zona posterior de esta capa una disposición más ordenada y muy similar a la del estroma anterior.<sup>8</sup> No posee capacidad de regeneración.

### Estroma o substantia propria:

Está compuesto por fibras de colágeno, queratocitos y sustancia intercelular constituyendo el 90% del espesor corneal con sus 500  $\mu\text{m}$  de grosor.<sup>6</sup> Las fibras de colágeno tienen un diámetro de entre 25 y 35  $\mu\text{m}$  y discurren paralelas entre sí dentro de la misma lamela.<sup>14</sup> En total hay entre 200 y 300 lamelas que discurren paralelas a la superficie corneal y forman angulaciones regulares entre ellas. A medida que profundizamos en el estroma la disposición es más regular y las lamelas son de mayor tamaño.<sup>14</sup>

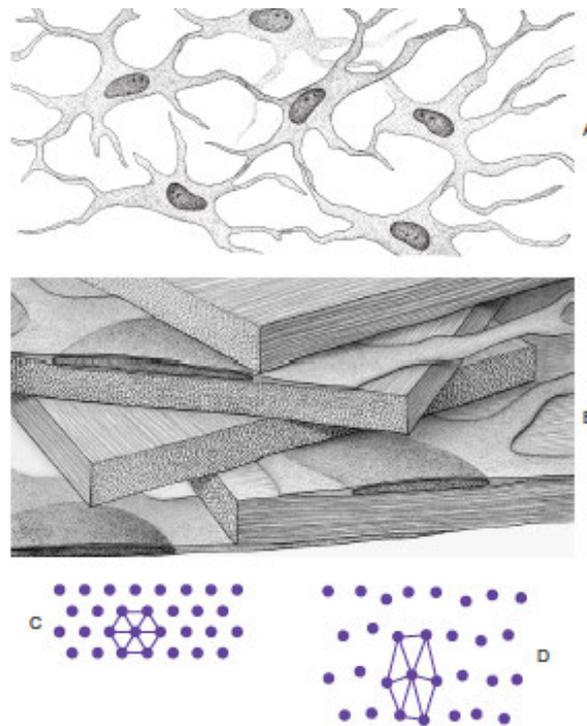


Figura 4: Disposición estroma corneal: A) fibroblastos entre diferentes lamelas. B) disposición paralela de lamelas manteniendo ángulos constantes entre ellas. C) orientación teórica de las fibras de colágeno corneal manteniendo distancia constante, clave ésta última de la transparencia corneal. D) orientación de fibrillas de colágeno en córnea deslustrada; se observa disrupción de la disposición regular anteriormente expuesta. Remington LA. *Clinical Anatomy of the Visual System*. 2nd ed. St Louis. Elsevier/Butterworth-Heinemann. 2005.

La disposición regular de los componentes del estroma corneal, así como el diámetro pequeño de las fibrillas contribuyen a la transparencia corneal.<sup>15</sup> Algunos autores describen características distintivas en las 10-20  $\mu\text{m}$  finales del estroma posterior, describiendo una capa nueva capa corneal denominada capa de Dua o capa pre-descemética.<sup>16</sup>

### Membrana Descemet:

Es considerada la membrana basal del endotelio. Se divide en dos capas, la más externa de origen embriológico y la posterior que es producida de forma constante a lo largo de la vida llegando a duplicar su grosor a los 40 años de edad.<sup>8,9</sup>

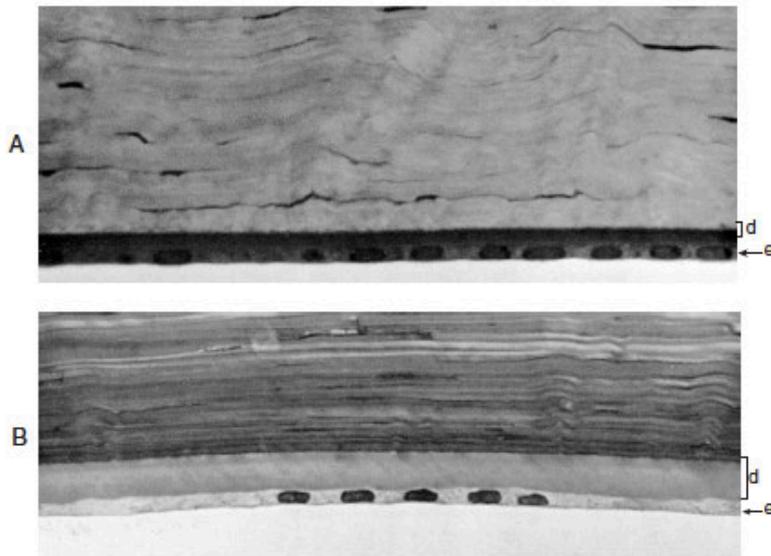


Figura 5: Membrana de Descemet en diferentes etapas de la vida. A) niño de año y medio, la letra d representa grosor de Descemet y e la del endotelio, similares en este caso B) adulto de 50 años en la que se observa mayor grosor de la membrana de Descemet respecto a endotelio. Remington LA. *Clinical Anatomy of the Visual System*. 2nd ed. St Louis. Elsevier/Butterworth-Heinemann. 2005.

### Endotelio corneal:

Es la capa más interna, con un grosor aproximado de  $5 \mu\text{m}$ .<sup>6</sup> Está constituida por una fila única de células aplanadas de morfología hexagonal en contacto con la cámara anterior. Dichas células se disponen de forma organizada formando el denominado mosaico endotelial cuya densidad celular por  $\text{mm}^2$  es de 3000 a 4000 células en recién nacidos disminuyendo progresivamente con el tiempo<sup>17</sup> hasta las 1000/2000 por  $\text{mm}^2$  a los 80 años de edad. Su función es la de barrera, permitiendo el paso de nutrientes y la expulsión del exceso de agua. Esta última función se afecta muy especialmente si el conteo está entre 400 y 700 células<sup>18</sup> por  $\text{mm}^2$ . Se trata de una capa de células quiescentes que no se replican, favoreciéndose dicho estado mediante el contacto célula-célula.<sup>19</sup>

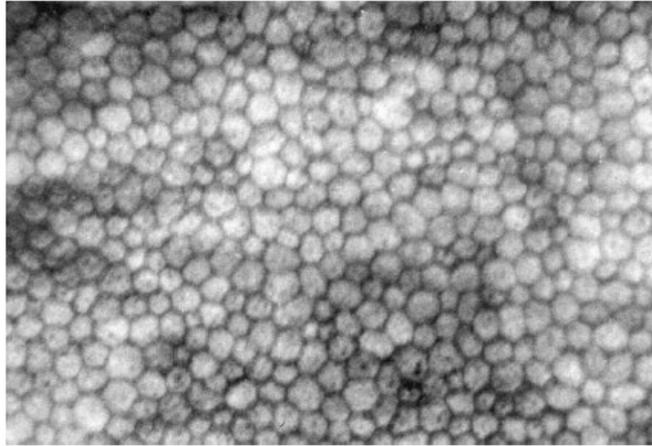


Figura 6: mosaico endotelial. Remington LA. *Clinical Anatomy of the Visual System*. 2nd ed. St Louis. Elsevier/Butterworth-Heinemann.2005.

## Modalidades de estudio en segmento anterior



### Queratoscopia basada en disco de plácido:

En 1880 el oftalmólogo portugués Antonio Plácido inventó el queratoscopio de mano (figura 7) basado en el denominado anillo de Plácido.<sup>20</sup> Estaba compuesto por una placa con anillos concéntricos blancos y negros dispuestos de forma alternante con una apertura central para observar y fotografiar los reflejos corneales de estos anillos y un mango de sujeción.



Figura 7: queratoscopio de mano. Fuente:www.historiadelamedicina.org

Las imágenes obtenidas mediante reflexión de estos anillos permitían información cualitativa del estado de la superficie anterior de la córnea. Se observaban alteración del reflejo en casos de queratocono, astigmatismos muy elevados o leucomas corneales entre otros. Una limitación es que requiere al menos de un astigmatismo de 3 dioptrías para ser detectado por queratoscopia clásica.<sup>21</sup>

En general, las miras reflectivas aparecerán más juntas en partes más curvas de la córnea y más separadas en las zonas más planas.

### Videoqueratoscopia:

El desarrollo del análisis computacional a finales del siglo XX permitió un análisis cuantitativo de estas imágenes queratoscópicas. Fue Stephen Klyce<sup>22</sup> en 1984 quien realizó la primera videoqueratoscopia computerizada siendo capaz de analizar la información obtenida en miles de puntos de la superficie anterior de la córnea definiendo así con mayor precisión su curvatura.

La unión del software de análisis con las imágenes del queratoscopio de anillo concéntrico de alta resolución permite el mapa topográfico mediante colores de la córnea (figura 9) donde los poderes dióptricos bajos se representan con colores fríos (azules y verdes) y las potencias dióptricas altas se representan con colores cálidos (amarillo, naranja y rojo).

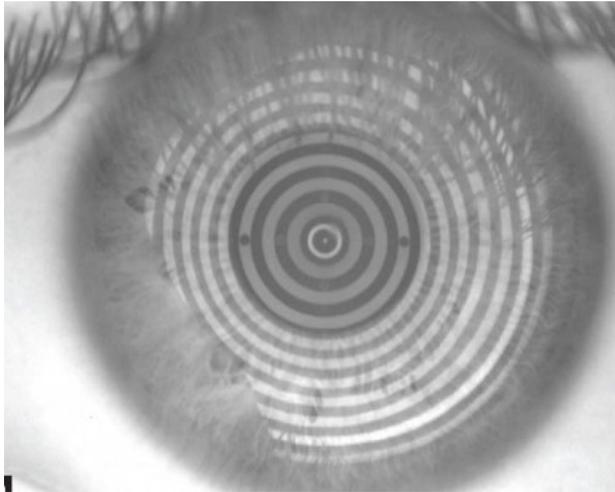


Figura 8: Topografía basada en anillo de Plácido. R. Martin. Cornea and anterior eye assessment with placido-disc keratometry slit scanning evaluation topography and scheinpflug imaging tomography. Indian J Ophthalmol. 2018;66(3):360-66.

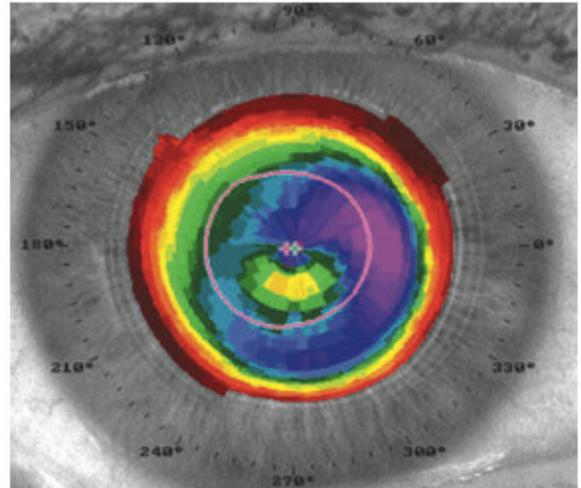


Figura 9: Imagen muestra típica cobertura corneal de una topografía de Plácido incluyendo solamente los 8-9 mm centrales. Belin MW, Khachikian SS. An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed - a review. Clin Exp Ophthalmol. 2009;37(1):14-29.

La videoqueratoscopia basada en anillo de Plácido supuso una revolución tecnológica que ha ido en continua evolución y, desde su introducción, ha sido una técnica muy valiosa para valorar la superficie anterior de la córnea teniendo por tanto numerosas aplicaciones clínicas.<sup>23</sup>

La tecnología basada en disco de Plácido se basa por tanto en definir la córnea mediante mapas de curvatura. Hasta este momento las imágenes obtenidas eran a partir de estos mapas. Esto conlleva una serie de desventajas de los topógrafos basados únicamente en curvatura:<sup>21</sup>

- Ausencia de información sobre la cara posterior de la córnea.
- Limitada cobertura de la córnea (60% aproximadamente) obviando datos clave de la superficie corneal paracentral y periférica.
- Ausencia mapas paquimétricos al no detectar la cara posterior.

Por tanto, los mapas de curvatura tienen limitaciones a la hora de reconstruir la córnea real. La curvatura topográfica estándar (axial o sagital) es una medida basada en referencias. No es una forma única de describir la córnea. Una misma

forma puede tener diferentes curvaturas dependiendo del eje que usemos para realizar la medida (figura 10).

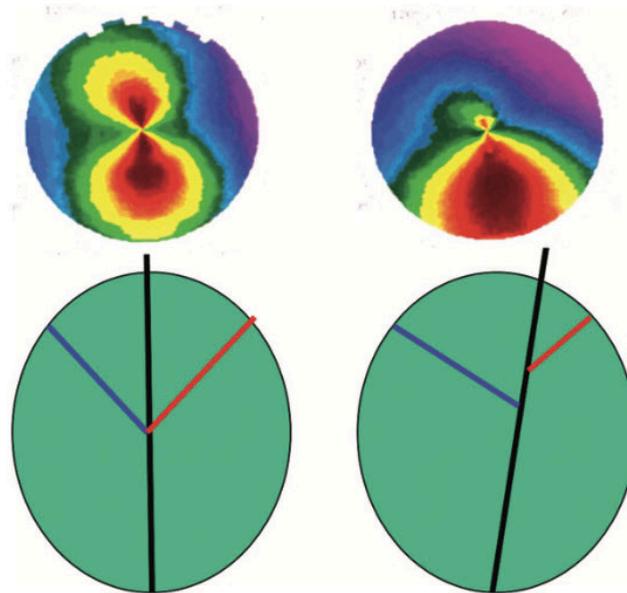


Figura 10: Representación de análisis de curvatura axial corneal. Un cambio en el eje de referencia crea diferentes mapas de curvatura axial a partir de la misma forma. Izquierda astigmatismo simétrico. Derecha patrón en pajarita con marcada asimetría. Ambas imágenes a partir del mismo objeto astigmático Belin MW, Khachikian SS. An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed - a review. Clin Exp Ophthalmol. 2009;37(1):14–29.

La concepción reduccionista de Gullstrand asumiendo que el ojo es simétrico y que el eje visual, la línea de la mirada, el centro de la pupila y el ápex corneal coinciden no es real.<sup>21</sup> La mayoría de las personas no miran por el centro de su córnea, por lo que la línea de la mirada y la medida del eje de la videoqueratoscopia no coinciden. Estos fundamentos se demuestran en un niño con pseudostrabismo: parece que sus ojos no están alineados (la línea de la mirada no pasa por el ápex corneal), pero al realizar el cover alterno (técnica utilizada para romper la binocularidad) los ojos permanecen en la misma posición. Al realizar el test de Hirschberg la luz reflejada aparece desplazada, pero el ojo es fisiológicamente normal. Esto es porque las imágenes se reflejan perpendiculares a la superficie corneal. Éste es el principal problema de intentar reconstruir una forma a partir de únicamente una curvatura. Aquí es donde entra

en juego la topografía basada los mapas de elevación para superar las limitaciones de basarse únicamente en la curvatura.

### Topografía basada en mapas de elevación:

La imagen topográfica implica forma, y ésta a su vez requiere la generación de un sistema de coordenadas X, Y y Z. Mediante este sistema se generan mapas de elevación que se generan mediante la comparación con una forma de referencia (generalmente denominada best fit sphere o BFS).

En vez de mostrar de forma directa la elevación de un punto respecto a un centro de referencia, realiza la comparación respecto a una superficie ideal. Esto es análogo a observar un mapa topográfico de la Tierra, en la que la superficie de referencia sería el nivel del mar. Esto ofrece mapas de elevación que son más fáciles de comprender que si usáramos por ejemplo el centro de la tierra como punto de referencia, además de ser más útiles de forma cualitativa.

Un ejemplo sería analizar la diferencia entre el fondo del Mar Muerto y el Everest (diferencia de altura de 5 millas aproximadamente); para un ordenador la diferencia entre ambos puntos independientemente del punto de referencia establecido es la misma (5 millas) pero para un observador humano la diferencia si situamos el eje de referencia en el centro de la tierra (8000 millas para el fondo del Mar Muerto y 8005 millas para el Everest) puede ser inapreciable. Por tanto, a nivel cuantitativo es equivalente, pero no a nivel cualitativo, la referencia es clave para la interpretación de los datos.

Por todo ello, la introducción de tecnología basada en mapas de elevación como el escáner mediante lámpara de hendidura y la tecnología Scheimpflug permitieron obtener más información clínica al resolver las limitaciones de la tecnología basada únicamente en mapas de curvatura.

### *Scheimpflug:*

Theodor Scheimpflug (1865-1911) fue un capitán del ejército austriaco que elaboró un método para corregir la distorsión que había en las fotos aéreas según la perspectiva, creando así el principio de Scheimpflug.<sup>24</sup> Este principio es fundamental hoy día en la fotografía profesional o incluso en herramientas actuales que usamos en nuestro día a día como Google Earth. El nexo común entre las fotos aéreas y la oftalmología radica en la superficie curva de ambas superficies en estudio y en la necesidad por tanto de eliminar las distorsiones debidas a esta curvatura. Por tanto el principio de Scheimpflug describe las propiedades ópticas involucradas en la fotografía de objetos o superficies en las que su propio plano no discurre paralelo a la película de la cámara.<sup>25</sup> Requiere que el plano que contiene el haz de hendidura y el plano de la imagen se crucen en un punto, con los correspondientes ángulos iguales.

El Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) emplea este principio para obtener imágenes de segmento anterior. El dispositivo consta de una cámara giratoria que adquiere hasta 50 cortes de hendidura en menos de 2 segundos. Posteriormente el programa construye una imagen en tres dimensiones. Una segunda cámara captura los movimientos oculares y realiza las correcciones necesarias.

Esta tecnología trajo consigo la posibilidad de medir la curvatura posterior de la córnea así como el grosor corneal mediante mapas paquimétricos que resultaron fundamentales en el estudio de entidades del espectro queratocono-ectasia<sup>21</sup> además de medir profundidad de cámara anterior y algunos parámetros del cristalino.

La principal limitación de Scheimpflug es la escasa resolución y la pobre calidad de los cortes de segmento anterior. Con el avance de la tecnología y la incorporación de OCT de segmento anterior (OCT-SA) de alta resolución estas limitaciones se están solventando. La OCT de segmento anterior produce

imágenes con mayor definición.<sup>26</sup> Hay que tener en cuenta que las medidas de Scheimpflug no son intercambiables con las obtenidas mediante OCT-SA.<sup>26</sup>

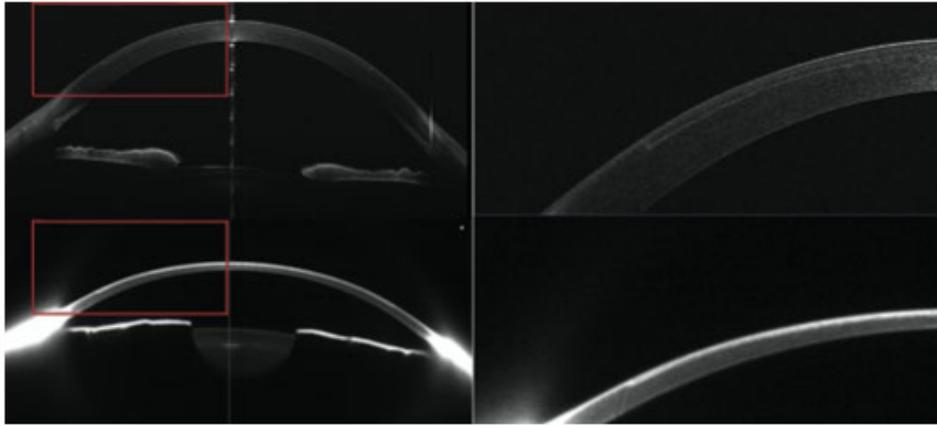


Figura 11: Sección horizontal de córnea con LASIK previo con láser femtosegundo. Arriba: OCT-SA permite visualización del flap y la interfase (izquierda: sección del ojo completa; derecha: sección de la córnea incluida en el cuadro rojo). Abajo: no se visualiza flap con la cámara de Scheimpflug. Savini G, Schiano-Lomoriello D, Hoffer K.J. Repeatability of automatic measurements by a new anterior segment optical coherence tomographer combined with Placido topography and agreement with 2 Scheimpflug cameras. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(4):471-478.

## OCT:

### *Origen y desarrollo de la OCT:*

Se trata de una técnica de diagnóstico por imagen que permite observar in vivo y de forma no invasiva la microestructura interna de estructuras biológicas como la retina.<sup>27</sup> El principio es análogo al del ultrasonido pero empleando la emisión y reflexión de la luz infrarroja en vez del sonido, y sin necesidad de contacto.<sup>25</sup> Su fundamento se basa por tanto en la capacidad de dispersión y de reflexión de la luz.<sup>28</sup>

La OCT actualmente constituye una herramienta fundamental en la práctica clínica diaria oftalmológica tanto en patología de polo posterior (retina y nervio óptico)<sup>15,16</sup> como anterior.<sup>25</sup>

Inicialmente en los años 80 se realizaron medidas que aportaban información axial (una dimensión), de forma análoga a una ecografía modo A. Posteriormente a principios de los años 90 se desarrolló la OCT de corte transversal obteniendo imágenes en 2 dimensiones permitiendo la obtención de imágenes estructurales que no es posible con ninguna otra técnica diagnóstica no invasiva.<sup>28</sup>

El principio funcional detrás de las imágenes OCT es la interferometría de baja coherencia. Aunque hay diferentes tipos de configuraciones de interferencia, la configuración de Michelson basada en fibra óptica que se muestra en la figura 12 se utilizará para ilustrar el funcionamiento.

En un sistema OCT, la luz de una fuente de baja coherencia es dividida en dos haces por un acoplador. Se designan dos brazos: uno de referencia y otro brazo de muestra o tejido a estudiar. La interferometría de baja coherencia mide la diferencia y la intensidad de la luz reflejada en un tejido comparándola con el haz de referencia.<sup>25</sup> En el brazo de referencia, la luz se refleja en un espejo de referencia y regresa de nuevo al interferómetro recorriendo el mismo camino pero en sentido contrario. El mismo proceso ocurre en el brazo de la muestra con la diferencia de que el haz es reflejado en el tejido a estudio. En una muestra heterogénea diferentes estructuras que la componen tendrán diferentes índices de refracción y la luz se dispersa o regresa cuando encuentra interfases entre estructuras con diferente índice refractivo. La luz devuelta por los dos brazos se recombina al llegar al fotodetector y genera un patrón de interferometría que es analizado por el interferómetro, formando por tanto una señal (figura12). Esta señal se compone de múltiples A scans que se combinan para formar una imagen transversal 2 dimensiones o B scan.<sup>28</sup>

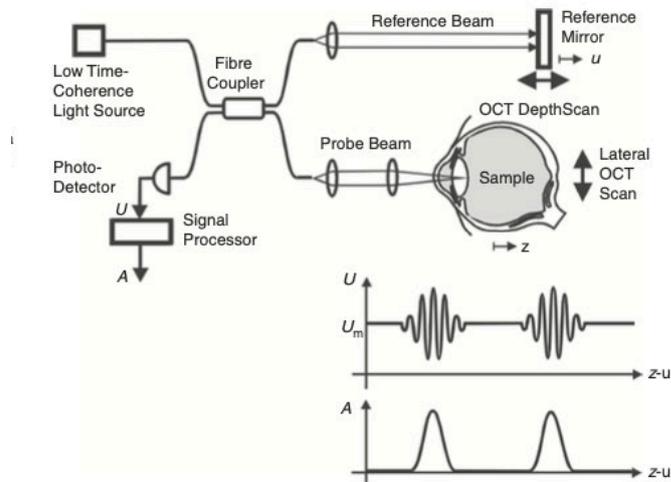


Figura 12: Esquema de funcionamiento de Sistema TD-OCT. Aumann S, Donner S, Fischer J, et al. *Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization*. In: Bille JF. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. 1<sup>st</sup> ed. Cham:Springer;2019 59-86. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554044>. doi: 10.1007/978-3-030-16638-0\_3

Este esquema es aplicable a la OCT de dominio temporal. En esta tecnología por tanto las imágenes se obtienen variando de posición el espejo de referencia.<sup>28</sup> Al ser un proceso limitado mecánicamente por el movimiento de éste, los datos que infieren tienen una calidad también limitada, obteniéndose aproximadamente 400 cortes axiales (A-Scan) por segundo.

Posteriormente se introdujeron mejoras en los sistemas OCT mediante el aumento de la velocidad y calidad de las imágenes con el advenimiento de OCT de dominio espectral con dos subtipos:

- Fourier Domain OCT (FD OCT): también denominado Spectral Domain OCT (SD OCT).
- Swept Source (SS-OCT): mediante fuente de barrido.

### SD-OCT:

También conocida como Fourier domain OCT, en este caso emplea un espejo estacionario de referencia. El principio es similar a TD-OCT, pero el detector se

sustituye por un espectrómetro. La interferencia entre el reflejo de la muestra y el de referencia es detectada como un espectro.<sup>28</sup> Un espectrómetro usa sus propiedades difractivas para separar las contribuciones de las diferentes longitudes de onda en una imagen en forma de línea que es grabada por una cámara lineal de alta velocidad.<sup>29</sup> Cada lectura de la cámara forma un interferograma espectral (figura 13). Cálculos matemáticos usando la transformación de Fourier del interferograma espectral produce las imágenes de cortes transversales.<sup>28</sup>

En este caso no existe el límite mecánico de un espejo de referencia en movimiento, por lo que todos los A scans son capturados simultáneamente, permitiendo una adquisición de imágenes entre 10 y 100 veces (40.000 A scan por segundo) más rápida y un menor ruido al ser la amplitud de banda más reducida comparada con TD-OCT.<sup>29</sup> Empleando longitudes de onda más corta (830 nm) comparado con TD-OCT es capaz de llegar a resoluciones axiales entre 4-7  $\mu\text{m}$ . La desventaja es que la anchura del escáner horizontal es menor (entre 3-6 mm) y la profundidad que alcanza también comparado con TD-OCT, aspectos que influyen sobretodo a la hora de analizar el segmento anterior como se comentará más adelante.<sup>28</sup>

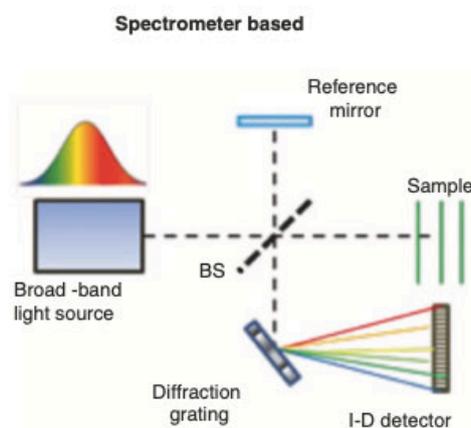


Figura 13: Esquema de funcionamiento OCT dominio espectral (SD-OCT). Drexler W, et al. *Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality*. *J Biomed Opt.* 2014;19(7):071412. Aumann S, Donner S, Fischer J, et al. *Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization*. In: Bille JF. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. 1<sup>st</sup> ed. Cham: Springer; 2019 59-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554044>. doi: 10.1007/978-3-030-16638-0\_3

## SS-OCT:

Utiliza un láser que "barre" a través de diferentes frecuencias a lo largo del tiempo para registrar la interferencia. Emplea como fuente de luz un láser en el que la longitud de onda de emisión se sintoniza rápidamente en un amplio rango de longitudes de onda cambiando su estrechísima línea de frecuencia rápidamente con el tiempo. Esto permite respecto a SD-OCT mayor velocidad (superior a 100.000 A scans por segundo) y profundidad, siendo estas dos sus principales ventajas. Durante un barrido, cada longitud de onda de la señal interferométrica es detectado secuencialmente por un fotodetector de alta velocidad (figura 14).

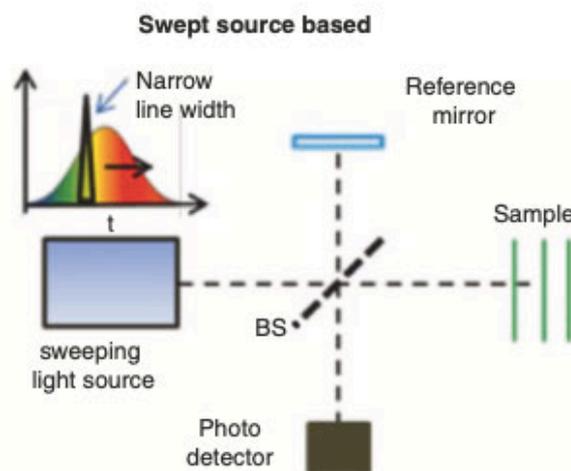


Figura 14: Esquema funcionamiento OCT mediante Fuente de barrido (SS-OCT) Drexler W, et al. *Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality*. *J Biomed Opt.* 2014;19(7):071412. Aumann S, Donner S, Fischer J, et al. *Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization*. In: Bille JF. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. 1<sup>st</sup> ed. Cham: Springer; 2019 59-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554044>. doi: 10.1007/978-3-030-16638-0\_3

Hay que tener en cuenta que la sensibilidad de los dispositivos OCT depende en gran medida de la potencia del láser. Un láser SS-OCT de longitud de onda larga permite el uso de mayor potencia, pero a costa de la atenuación de la señal debido al contenido acuoso del vítreo. Una penetración más profunda en tejidos

como la coroides gracias a una longitud de onda más larga tiene el coste de un contraste más reducido de las capas retinianas.

### *La llegada de la OCT al polo anterior*

Inicialmente esta tecnología se aplicaba sobretodo en el estudio del polo posterior. La OCT de segmento anterior es una evolución de la OCT retiniana.

La tomografía de segmento anterior (OCT-SA) fue descrita por primera vez en 1994 mediante TD-OCT usando una longitud de onda de 830 nm.<sup>30</sup> Los primeros sistemas comerciales OCT-SA fueron lanzados en 2001: el Zeiss Visante OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) y la lámpara de hendidura OCT (SL-OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany).<sup>31</sup> Su funcionamiento estaba basado en TD-OCT con una particularidad: empleaban longitudes de onda más largas (1310 nm) en sus fuentes de luz que la OCT de retina (820 nm).<sup>32,33</sup> La OCT de retina emplea longitudes de onda entre 800 y 900 nm, con un buen paso a través de los medios oculares. Una menor longitud de onda aporta mayor resolución axial, a costa de perder penetrar menos en los tejidos.

En el caso del estudio del segmento anterior mediante OCT-SA es mejor usar mayores longitudes de onda ya que la dispersión de la luz es menor cuanto mayor es la longitud de onda. Por tanto esa mayor longitud de onda permite una mayor penetrancia en los tejidos que dispersan más la luz como la esclera y el limbo, permitiendo la mejor visualización de estructuras como el ángulo iridocorneal<sup>33</sup> con una resolución de 15–20  $\mu m$ <sup>32</sup> y una menor pérdida de señal en opacidad de medios, lo que implica una mejor visualización de estructuras de segmento anterior como córnea, iris y cristalino. Además, tal y como se ha expuesto previamente es seguro su uso, ya que la absorción (en torno a 90%) por parte del componente acuoso del medio ocular bloquea gran parte de la exposición retiniana.

Esto permitía la adquisición de imágenes con buena penetrancia tisular (por la mayor longitud de onda) a costa de perder resolución axial (18-25 micras) y velocidad de escaneo (2000 A scans/segundo en el mejor de los casos) por estar basada en la TD-OCT. La incorporación de SD-OCT al estudio del segmento anterior permitía mayor velocidad (>25.000 A-Scans/segundo) y mejor resolución axial. Esto implica un ratio de imágenes cercanas a un video eliminando los artefactos por movimiento.<sup>32</sup>

El problema era que las SD-OCT comerciales disponibles usaban longitudes de onda más corta, optimizadas para segmento posterior, por lo que penetraba menos en los tejidos limitando la profundidad de la imagen. Otra desventaja de la SD-OCT es que permite la captura de un menor área en una sola toma debido a la menor anchura de escáner horizontal,<sup>31</sup> mientras que TD-OCT permite capturas de áreas mayores del segmento anterior.<sup>34</sup> Posteriormente, para mejorar las adquisiciones de segmento anterior usando SD-OCT, se añadieron módulos de segmento anterior<sup>35</sup> a algunas SD-OCT para mejorar su calidad y se han incorporado ultrahigh-resolution OCT(UHR-OCT) con resoluciones axiales inferiores a 5  $\mu\text{m}$ .<sup>36</sup>

Asimismo, se están comercializando dispositivos SS-OCT en segmento anterior que emplea una longitud de onda de 1310 nm aportando una alta resolución del segmento anterior, una gran profundidad de imagen y una rápida velocidad de adquisición (figura 15).

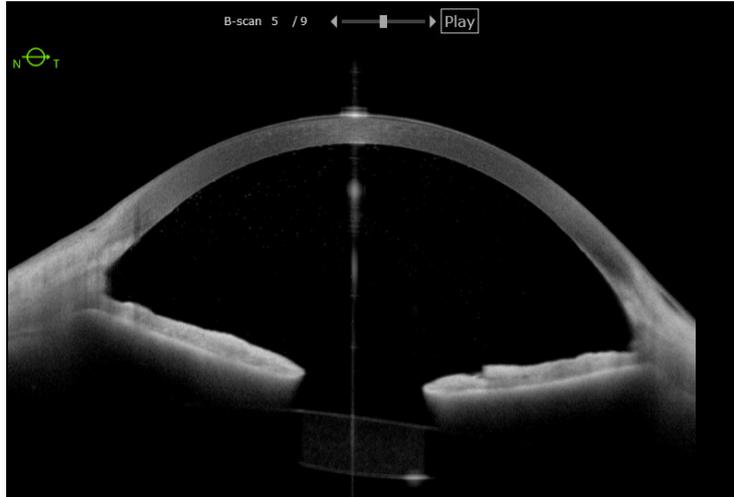


Figura 15: Imagen de segmento anterior obtenida mediante dispositivo Anterior (SS-OCT-SA). Tyndall en UAA en paciente pseudofáquico. Imagen cortesía de Dr Mora Castilla y Antonio Moreno Guerrero.

Actualmente las imágenes OCT del segmento anterior permiten la visualización y evaluación de parámetros del segmento anterior como la película lagrimal, la córnea, la conjuntiva, la esclera, los músculos rectos, las estructuras del ángulo de la cámara anterior y el cristalino.<sup>36</sup>

Es destacable que tales avances recientes en la AS-OCT han permitido la realización de mapas epiteliales corneales in vivo de forma no invasiva con excelente reproducibilidad y repetibilidad.<sup>26</sup> La medición de mapas epiteliales nunca había podido ser evaluada mediante cámaras basadas en Scheimpflug.<sup>37</sup>

### Combinación de OCT-SA y anillo de Plácido:

El presente trabajo estudia el reciente dispositivo MS-39 que combina SD-OCT y topografía corneal basada en anillo de Plácido para el análisis del segmento anterior.<sup>37</sup>

Este dispositivo está basado en la combinación de mapas de curvatura (anillo de Plácido) y mapas de elevación que eliminan las limitaciones de los primeros y

además supera las limitaciones de los segundos al aportar mayor resolución y definición en la adquisición de imágenes respecto a Scheimpflug, que hasta ahora constituía el método de referencia en el análisis de segmento anterior. Esto último es lo que permite el análisis de mapas epiteliales, objetivo del presente trabajo.

Los márgenes de los anillos son detectados en la imagen de Plácido de forma que los datos de pendiente y curvatura son calculados usando el método de pasos de arco con curvas cónicas. Los perfiles de córnea tanto anterior como posterior, cristalino e iris derivan de la imagen de los cortes obtenidos mediante SD-OCT. Los datos de la superficie anterior provienen de la combinación de imágenes de Plácido y de SD OCT que son fusionados mediante un método propio.<sup>37</sup>

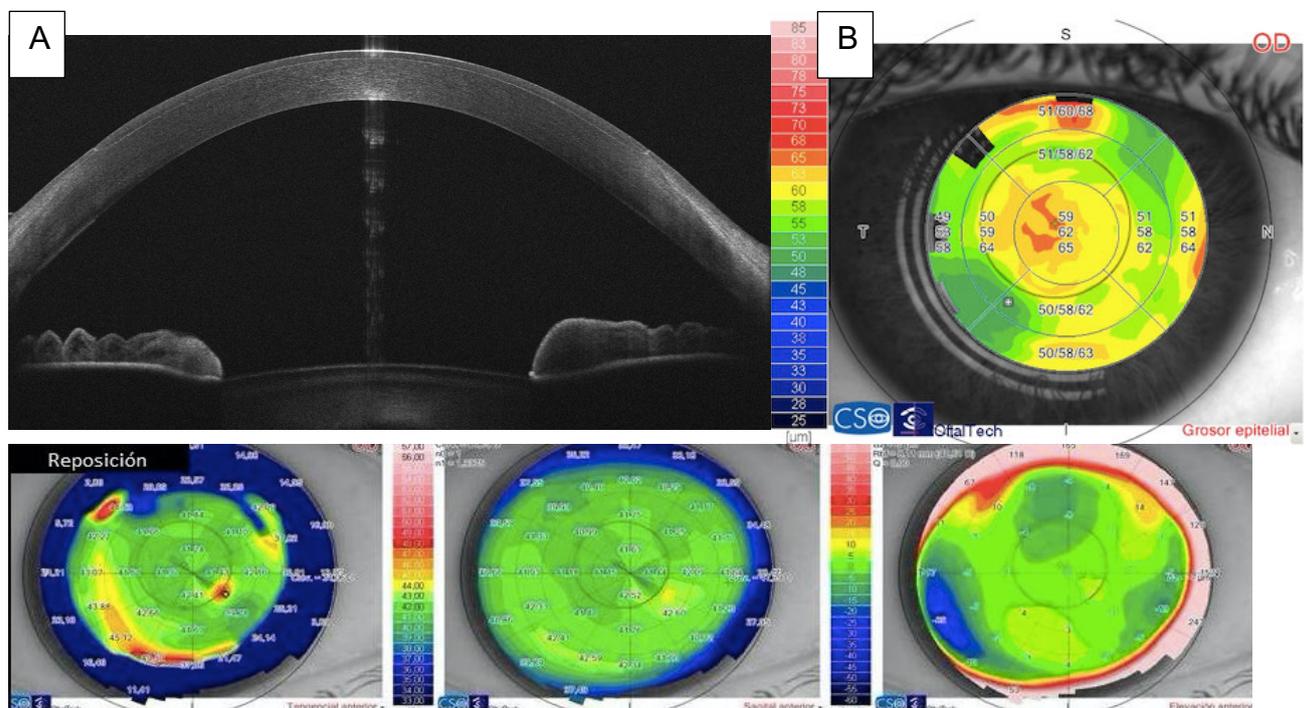
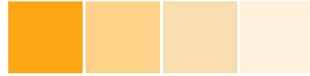


Figura 16: A) se observa imagen obtenida mediante MS-39 en paciente previamente intervenido de LASIK. B) mapa epitelial mismo paciente, nótese áreas de engrosamiento difusas. Figura cortesía Dres José Mora y Antonio Moreno Guerrero.

El resto de medidas de estructuras internas (córnea posterior, cristalino e iris) derivan solamente de los datos obtenidos mediante SD-OCT. Estudios recientes han demostrado la repetibilidad de medidas de poder corneal, grosor y diámetro corneal empleando este dispositivo.<sup>26</sup>

## *Cirugía refractiva:*



El defecto refractivo es la principal causa de defecto visual corregible en el mundo, y su cirugía constituye uno de los procedimientos oculares más frecuentes.<sup>1,2</sup> La córnea constituye la zona más accesible del ojo, y aporta 2/3 del poder refractivo total del ojo por lo que la cirugía refractiva corneal se mantiene como el pilar de la corrección refractiva.

### Origen de la cirugía refractiva incisional:

Aunque algunos científicos como Leonardo da Vinci propusieron teorías que explicaban las fuentes de los errores refractivos, el primer análisis sistemático de la naturaleza y los resultados de los errores refractivos vinieron de la mano de Francis Cornelius Donders. En su tratado “Sobre las anomalías de la acomodación y la refracción del ojo” se marcaron los principios de la óptica.<sup>38</sup> Irónicamente en este tratado desaconsejaba alterar de forma quirúrgica la forma de la córnea para corregir dichos errores refractivos.

En 1885 Hjalmar Schiøtz describe la realización de incisiones corneales para corregir el astigmatismo.<sup>39</sup> En la década de los 40 Sato describe varios casos de cirugía refractiva incisional empleando incisiones corneales anteriores y posteriores.<sup>40</sup> El oftalmólogo ruso Svyatoslav Fyodorov posteriormente desarrolla un procedimiento sistemático de cortes corneales denominado queratotomía radial anterior tratando miles de ojos de pacientes miopes con

mayor predictibilidad que previamente.<sup>41</sup> El procedimiento quirúrgico de la queratotomía radial fue refinado con avances en el tipo de cuchillas y disponibilidad de nuevos microscopios mejorando su precisión.<sup>42</sup> Las incisiones realizadas durante la queratotomía radial causaban la elevación de la córnea periférica resultando en un aplanamiento de la córnea central, corrigiendo por tanto el defecto refractivo miópico. La tendencia a la hipermetropía residual, la menor calidad visual relacionado con el tamaño de la zona óptica y su menor predictibilidad hicieron que la queratotomía radial dejara de ser realizada en favor de otras técnicas nuevas.<sup>42</sup>

### Desarrollo de la cirugía refractiva lamelar:

#### *Queratomileusis:*

El término queratomileusis literalmente significa esculpido o tallado de la córnea. El concepto de que el error refractivo se puede corregir modificando el tejido estromal corneal para así cambiar la curvatura de la córnea fue idea original de Jose Ignacio Barraquer Moner en 1948.<sup>43</sup> Barraquer desarrolló un procedimiento que denomino queratomileusis. Se trataba de extraer un disco corneal anterior de unas 240 micras que era después congelado en nitrógeno líquido y colocado en un torno de relojero para ser fresado. Posteriormente suturaba de nuevo el injerto autólogo en su lugar modificando así la curvatura corneal. La resección la llevaba a cabo con un microqueratomo diseñado por él y dirigido manualmente.

La dificultad en su ejecución y su escasa predictibilidad impidieron su popularización. En 1964 Barraquer describió que la córnea se aplanaba cuando el tejido se elimina del centro y aumenta su curvatura cuando el tejido es eliminado de la periferia. Fue él mismo quien diseñó una fórmula que representaba la

relación entre el grosor corneal añadido y el cambio en el poder refractivo, llamada posteriormente Ley de grosor de Barraquer.<sup>44</sup>



Figura 17: Jose Igancio Barraquer tallando lenticulo corneal anterior. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. *The History of LASIK. J Refract Surg.* 2012;28(4):291–8.

### *Queratomileusis in situ:*

En la década de los 80, el discípulo de Barraquer Luis Ruiz creó una técnica que no implicaba congelación externa del injerto realizándose por tanto el tallado in situ. Esta técnica se denominó queratomileusis in situ.<sup>45</sup> La técnica implicaba por tanto dos cortes: el primero de ellos consistía en una queratectomía lamelar en la que el estroma corneal quedaba expuesto para realizar posteriormente un segundo corte refractivo sobre el mismo.



Figura 18: Queratomileusis in situ: fotografía intraoperatoria del lecho estromal tras los dos pases del microqueratomo. La primera parada crea el disco resecaado, la segunda retira tejido del lecho estromal para conseguir la corrección refractiva. Posteriormente se sutura el primer disco en su posición. Nótese diámetro de segundo corte marcado en imagen, más pequeño que el primero de ellos. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. *The history of LASIK. J Refract Surg.* 2012;28(4):291–8.

Posteriormente, Ruiz diseñó un sistema para automatizar el paso del cabezal del microqueratomo permitiendo una velocidad constante, evitando resecciones irregulares y mejorando la precisión. Este sistema se denominó queratoplastia lamelar anterior (ALK). El factor limitante en la predictibilidad de esta técnica era que requería la realización de dos queratectomías siendo el centrado más difícil y menor la precisión durante el corte refractivo. La técnica fue refinada reponiendo el disco sin sutura.<sup>46</sup>

En el año 1989 Ruiz presentó una técnica basada en crear un colgajo unido mediante una bisagra parando el microqueratomo antes de que terminara el recorrido, tras esto se colocaba un segundo microqueratomo para realizar la resección estromal simplificándose la reposición del colgajo y reduciéndose las complicaciones relacionadas con éste.<sup>47</sup>

### Láser Excímer:

El uso de láser excímer tiene su propia historia. En 1970 se introdujo el término excímer para describir un láser construido por Basoc usando un dímero de gas xenón, la abreviatura excímer proviene por tanto de “excited dimer”. Fue en 1981 cuando un láser excímer se empleó por primera vez sobre un tejido orgánico cuando Srivivasan, Wynne y Blum, que eran desarrolladores de IBM, realizaron una incisión en restos de cartílago de pavo durante la cena de acción de gracias sin encontrar evidencias de daño en el tejido adyacente al corte.<sup>46</sup> En 1983 Trokel, Srinivasan y Brodil Braren publicaron el primer experimento realizado en ojos enucleados de terneros, sugiriendo el uso de láser excímer en cirugía refractiva.<sup>48</sup> A su vez, Taboada encontró que no había daño térmico en el tejido remanente tras emplear 248 nm láser excímer sobre el epitelio corneal.<sup>49</sup> Posteriormente en estudios comparativos se demostró la mejor calidad de la herida empleando excímer de 193 nm.<sup>50</sup>

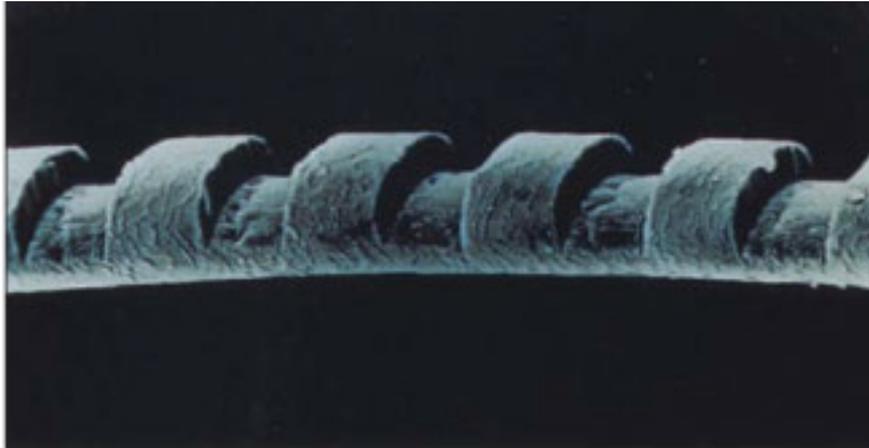


Figura 19: Bordes de laser excímer en pelo humano, demostrándose la precisión en el corte sin daño térmico adyacente. Krueger RR, Rabinowitz YS, Binder PS. *The 25th anniversary of excimer lasers in refractive surgery: historical review. J Refract Surg.* 2010;26(10):749–60.

Por tanto, se estableció que la interacción del láser excímer no producía daño térmico sino más bien división directa de enlaces moleculares con un calentamiento adyacente mínimo; a este proceso se le denominó fotoablación. El proceso de fotoablación mediante láser constaba de 3 fases:<sup>51</sup>

- Absorción: la alta energía proveniente de un único fotón de 193 nm de luz ultravioleta era suficiente para superar la energía requerida para romper enlaces.
- Rotura de enlaces: Cuando la concentración fotones o energía excede un valor crítico, los enlaces se rompen sin volver a recombinarse convirtiéndose el tejido en fragmentos microscópicos.
- Estos fragmentos contienen la suficiente energía cinética para ser eyectados de la superficie, finalizando por tanto el proceso de fotoablación.

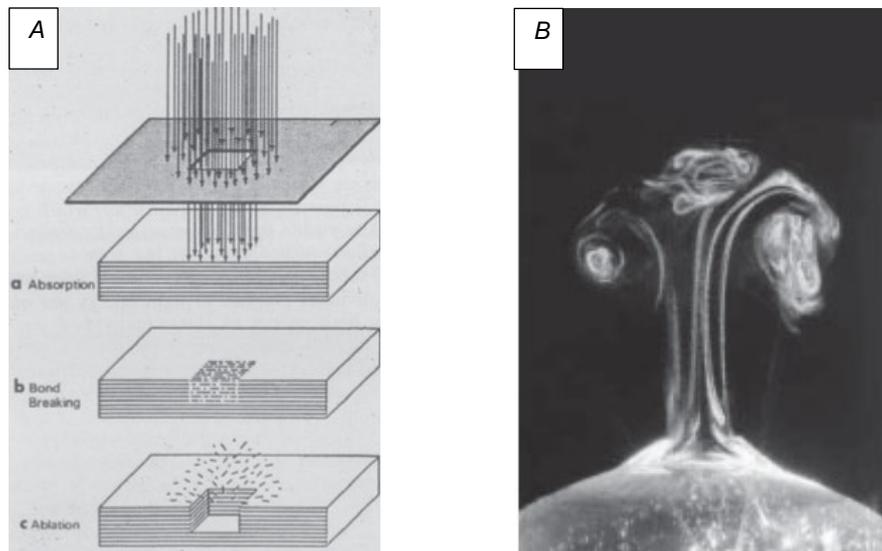


Figura 20. A) Imagen que ilustra las 3 fases de la fotoablación con láser excímer: absorción, rotura de enlaces y ablación. Krueger RR, Rabinowitz YS, Binder PS. The 25th anniversary of excimer lasers in refractive surgery: historical review. *J Refract Surg.* 2010;26(10):749–60. B) Fotografía de alta velocidad de la columna de humo (plume effect) durante tratamiento corneal con láser excímer. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. The History of LASIK. *J Refract Surg.* 2012;28(4):291–8.

La calidad de aquellas incisiones lineares periféricas mediante láser excímer hicieron que Marshall pensara en realizar ablaciones mayores en la córnea central.<sup>46</sup> Esto fue descrito en 1986 como PRK.<sup>52</sup> Para ello tenía que cumplir una serie de criterios:

- La profundidad del tejido eliminado requerido para un cambio refractivo dado debía ser conocido.
- La calidad y la transparencia del área ablacionada debían de ser preservadas.
- El proceso de cicatrización no debía provocar opacidades corneales.

Cabe destacar que inicialmente el láser excímer se empleó para realizar queratectomía fotorefractiva (PRK), pero no llegó a extenderse en esta época su uso debido al dolor postoperatorio, la demora en la recuperación visual y la alta incidencia de neblina subepitelial o “haze” corneal y de deslumbramiento

nocturno o “glare”, asociados sobre todo estos fenómenos a correcciones miópicas elevadas.<sup>53</sup>

### Combinación de cirugía lamelar y láser excímer: Queratomileusis In Situ por láser:

A principios de los 90 se unen los caminos del láser excímer y de la queratomileusis in situ para dar lugar a la técnica LASIK que hoy conocemos.<sup>46</sup> La idea de usar láser excímer para ablacionar tejido bajo un flap comenzó a surgir en diversas partes del mundo. El oftalmólogo griego Ioannis Pallikaris acuñó por primera vez el término LASIK, tratando a su primer paciente con esta técnica en Octubre de 1990.<sup>46</sup>

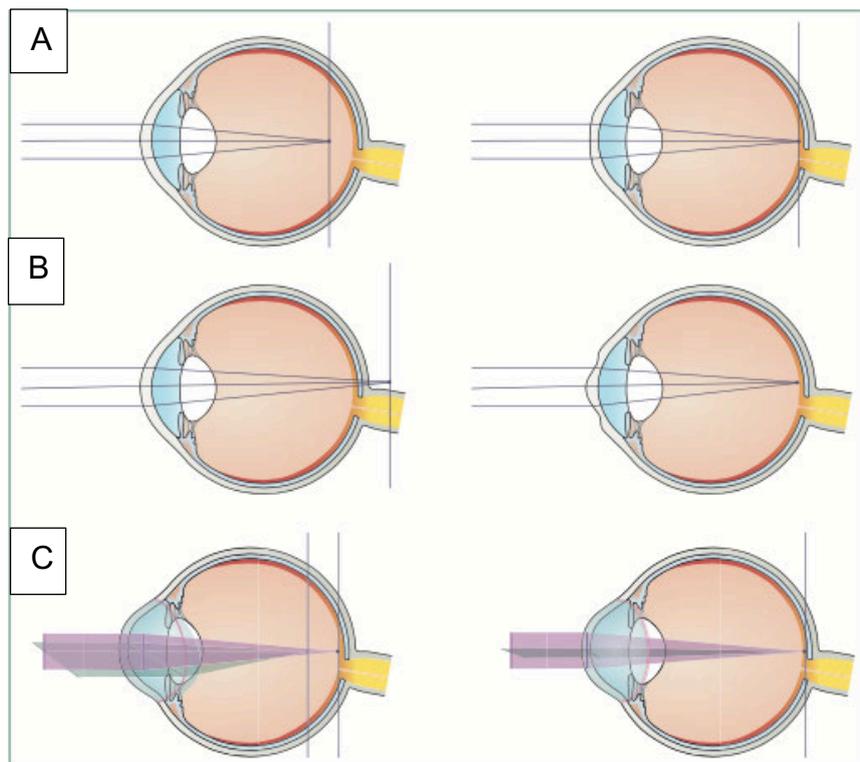


Figura 21: Errores refractivos antes y después de la cirugía: A) cirugía refractiva corrige miopía mediante una ablación que permite el aplanamiento central de la curvatura corneal B) corrección de hipermetropía mediante ablación semiperiférica para aumentar la curvatura corneal C) corrección del astigmatismo mediante aplanamiento de un eje específico. Kim TI, Alió Del Barrio JL, Wilkins M, Cochener B, Ang M. Refractive surgery. Lancet. 2019;393(10185):2085–98.

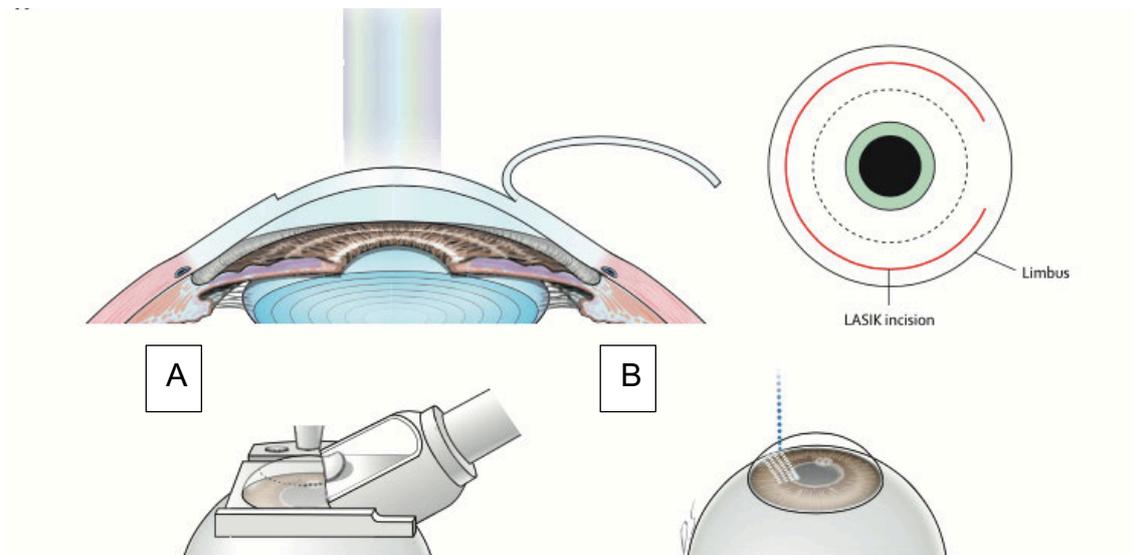


Figura 22: Técnica LASIK: flap corneal se crea cortando el tejido corneal, dejando un área de bisagra. A) En el LASIK mecánico tradicional, se utiliza una cuchilla oscilante guiada a mano (conocida como microqueratomo) para crear el colgajo o flap corneal. B) En la cirugía LASIK asistida con láser de femtosegundo el láser se mueve hacia adelante y hacia atrás, emitiendo ráfagas cortas y rápidas de luz láser que crean una serie de burbujas diminutas a una profundidad predeterminada. El flap en ambos casos se levanta, exponiendo estroma corneal. Kim TI, Alió Del Barrio JL, Wilkins M, Cochener B, Ang M. Refractive surgery. *Lancet*. 2019;393(10185):2085–98.

La técnica se difundió rápidamente ya que carecía de las limitaciones de otras técnicas de ablación superficial que también empleaban excímer (PRK) como son el dolor y la demora en la recuperación visual y además permitía correcciones miópicas mayores.<sup>54</sup>

Sus ventajas más importantes derivan precisamente de mantener el epitelio y la membrana de Bowman intactas,<sup>51</sup> esto permite que:

- La reparación sea más rápida
- Disminuya dolor postoperatorio.
- Mayor rapidez de recuperación visual.
- Mayor estabilidad y predictibilidad del resultado final.
- Reducción del tratamiento postoperatorio.
- Aparición de nubécula corneal (haze) prácticamente nula.<sup>55</sup>

La satisfacción postoperatoria inmediata del paciente tras la intervención de LASIK es muy alta, sin embargo, en este tipo de procedimientos es muy importante seleccionar cuidadosamente a los candidatos, con un estudio topográfico adecuado para reducir el riesgo de ectasia postoperatoria y un examen clínico para descartar la existencia de ojo seco previo, ya que este procedimiento puede inducir debilitamiento de la biomecánica corneal (mayor tendencia a ectasia) y agravar el ojo seco.<sup>56,57</sup> En este sentido el estudio del epitelio es clave, como marcador precoz de ectasias corneales.<sup>58</sup> Además existen una serie de posibles complicaciones de este procedimiento entre las que destacan cortes incompletos, agujeros en el flap durante el corte, pérdida del mismo, estrías o pliegues, crecimiento epitelial en interfase, queratitis lamelar difusa y queratitis infecciosa.<sup>59</sup>

Durante las siguientes décadas se incorporaron mejoras tecnológicas en la mecánica de los microqueratomos, motores duales para la oscilación y el avance y el uso de cabezales de desechables que permitieron el mayor desarrollo de la técnica.

A medida que se popularizó la corrección refractiva mediante láser excímer, se observó que había pacientes insatisfechos con la calidad visual alcanzada a pesar de tener agudezas visuales de 20/20. Es decir se corregían los errores refractivos (miopía, hipermetropía y astigmatismo) o aberraciones de bajo orden, pero había ciertos síntomas como halos y borrosidad de los cuales eran responsables las aberraciones de alto orden.<sup>51,60</sup>

El tratamiento con láser excímer convencional de la miopía crea una córnea más oblata o aplanada lo cual induce cierto grado de aberraciones de alto orden per se, sobre todo aberración esférica y coma. Estas aberraciones se producen porque la curvatura corneal está más angulada en la periferia que en el centro respecto a la fuente de la que emana el pulso del láser, esto hace que los impactos periféricos sean algo menos efectivos con respecto a los centrales, propiciando dichas aberraciones.

La introducción de aberrómetros en la clínica diaria permitió el estudio de estas aberraciones de alto orden y, el refinamiento del láser excímer ha permitido pasar de un haz ancho a una ablación basada en múltiples puntos o “spots”<sup>61</sup>, que requieren el uso de sistemas de seguimiento (eye tracking).<sup>62</sup> Todo ello ha permitido el desarrollo de diversos sistemas para minimizar estas aberraciones.<sup>63</sup>

-Ablaciones optimizadas (wavefront optimized): el objetivo es preservar las aberraciones ópticas preexistentes del ojo realizando ajustes basados en la media poblacional y optimizando la asfericidad de la córnea. Para ello aumenta el número de pulsos periféricos por lo anteriormente expuesto (figura 23 A).

-Ablaciones guiadas por frentes de onda (wavefront guided): requiere la medida realizada por un aberrómetro y diseña un plan de tratamiento en la ablación para tratar tanto las aberraciones de bajo orden como las de alto orden (figura 23 B). La precisión en la localización de los spots, mediante eye tracking, hace posible la unión de complejos patrones de mapas aberrométricos, medidos mediante frentes de onda, junto con el láser excímer para personalizar los resultados en cada ojo de forma individual.<sup>51</sup>

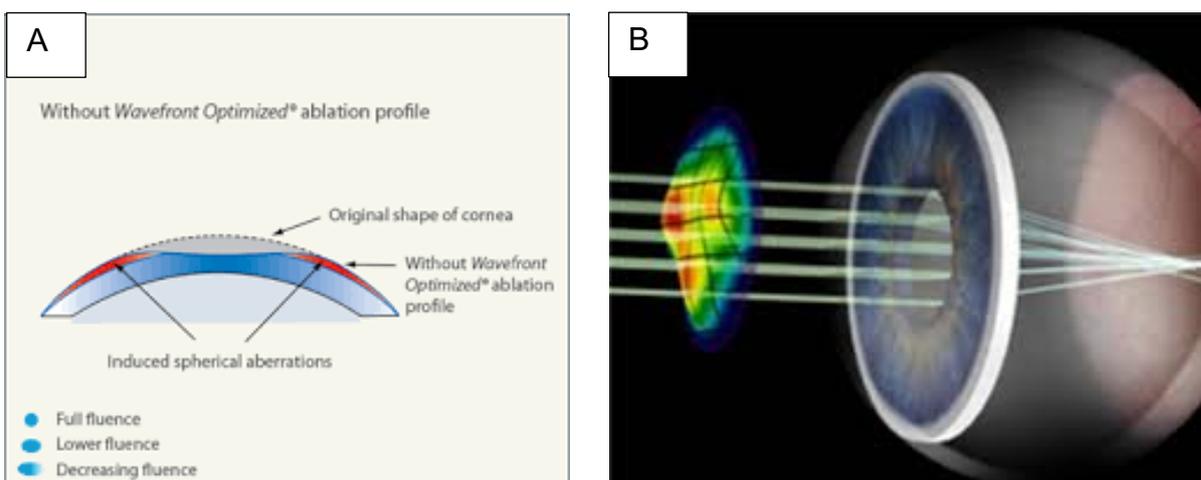


Figura 23: A) Ablaciones optimizadas. B) Ablaciones guiadas por frentes de onda.

Los resultados de ambos procedimientos son comparables salvo en pacientes con aberraciones de alto orden significativas en el preoperatorio, en los cuales los resultados con ablaciones guiadas con frente de onda son superiores.<sup>63</sup> Sin embargo, hay que tener en cuenta que las ablaciones optimizadas pueden aumentar las aberraciones de alto orden preexistentes y que los tratamientos guiados por frente de onda pueden no eliminar del todo las aberraciones de alto orden residuales.<sup>63</sup>

Asimismo, se ha incorporado el láser femtosegundo como alternativa para la creación del flap<sup>51</sup> lo que ha permitido la reducción de complicaciones intraoperatorias relacionadas con éste.<sup>64</sup> Esto se debe al diseño de una bisagra del flap más personalizada, y a la menor alteración de la córnea durante el corte permitiendo así que éste sea más regular.<sup>65</sup>

La cirugía refractiva basada en láser excímer es ampliamente reconocida como la de resultados más predecibles en pacientes con cantidades medianas-pequeñas de error refractivo.<sup>56</sup> Una revisión de más de 100 trabajos publicados desde el año 2008 mostraba que más del 99,5% de los pacientes intervenidos alcanzaban una agudeza visual de más de 20/40 (independencia de gafas), el 98,6% alcanzaban un objetivo de +/- 1 dioptría y el 98,8% estaban contentos con el resultado alcanzado.<sup>66</sup>

En la última década la cirugía refractiva ha evolucionado técnicamente más allá de la corrección con láser. Estos avances se acompañan de mejoras en sistemas de imágenes que permiten una mejor selección del paciente, reduciendo complicaciones quirúrgicas y optimizando resultados visuales a través de tratamientos customizados, mejorando en general la seguridad y eficacia en los pacientes que se someten a estos procedimientos.<sup>66</sup>

## Importancia de la medición del GEC y su papel en la cirugía refractiva:

El epitelio corneal juega un papel clave como barrera natural e interfaz óptica que condiciona el poder refractivo del ojo.<sup>13</sup> Tal y como describe Alfred Vogt en 1921<sup>67</sup> el epitelio corneal tiene la capacidad de alterar su perfil de grosor para intentar reestablecer la regularidad y simetría de la superficie óptica compensando de este modo cambios producidos en el estroma corneal.<sup>58</sup> Se ha hipotetizado en estudios previos, que las modificaciones que sufre el epitelio durante la cirugía refractiva puede influir tanto en la regresión de la corrección deseada como en la inducción de aberraciones ópticas de alto orden.<sup>68</sup>

La primera vez que se estudió el epitelio corneal en humanos fue en 1979 por el contactólogo Holden que estudiaba el efecto de distintas lentes de contacto sobre el epitelio corneal.<sup>69</sup> Dos décadas después, Reinstein y colaboradores publicaron por primera vez en 1994 la medición in vivo del grosor epitelial de los 3 mm centrales usando una sonda de ultrasonidos de alta frecuencia (US-MAF).<sup>70</sup> En 1998 se desarrolló un prototipo Artemis US-MAF (ArcScan Inc, Morrison, Colo) basado en también ultrasonidos de muy alta frecuencia capaz de medir hasta 10 mm.<sup>71</sup>



Figura 24: dispositivo Artemis US-MAF.

La OCT tiene mayor resolución que la US-MAF, sin embargo, esta última tiene mayor precisión. La córnea está diseñada para ser transparente a la luz en todas sus capas, no obstante, hay diferencia clara en la impedancia entre la capa epitelial y la capa de Bowman en la medida con ultrasonidos. Esto se debe a la diferencia en impedancia acústica que hay al pasar de una célula basal epitelial llena de agua a la membrana de Bowman que carece de ella. Esto produce un pico muy alto. La SNR por tanto es alta en mediciones con ultrasonidos, y es menos probable que el ruido de fondo interfiera con los picos de las medidas obtenidas en la interfase entre capas con distintas impedancias. Sin embargo, al ser transparentes todas las capas corneales el pico en la señal de OCT es menor, por tanto, menor SNR. Esto ha hecho que hasta hace poco las OCT no fuesen capaces de medir el epitelio corneal, ya que el ruido de fondo interfería con más facilidad con los picos de los cambios de señal de luz, siendo menor la precisión en la determinación de las medidas.<sup>72</sup>

No obstante US-MAF no es capaz de detectar medidas inferiores a 20  $\mu\text{m}$ , ya que esta es la medida de su longitud de onda. Es decir, la resolución es menor, pero una vez alcanzada la medida su precisión es mayor.

En el año 2012 la OCT RTVue (Optovue, Inc., Fremont, CA) se convirtió en la primera OCT comercialmente disponible capaz de producir mapas epiteliales de 6 mm.<sup>73</sup> La expansión en el uso de la tomografía de coherencia óptica, ha permitido el mapeo in vivo y no invasivo del espesor del epitelio corneal con excelente reproducibilidad y repetibilidad.<sup>26</sup>

Sin embargo, hay algunas diferencias en la medición que ambos dispositivos realizan del epitelio. Las medidas de OCT incluyen la película lagrimal (reportada en estudios previos entre 2 y 7  $\mu\text{m}$ <sup>74</sup>) mientras que la US-MAF no la incluye debido a que los escáneres los hace bajo una solución salina normal. Esto último comporta de por sí otra posible fuente de error ya que el epitelio puede edematizarse durante la inmersión alterándose así su medida.

Es clave distinguir el epitelio corneal sano del anómalo debido a los cambios estructurales y funcionales del mismo que se produce en diferentes entidades corneales, como ojo seco, uso de lentes de contacto o cirugía refractiva corneal.<sup>42</sup> Otra aplicación clave del epitelio corneal es en el despistaje de queratocono<sup>75</sup> ya que se ha demostrado que el GEC sufre adelgazamiento sobre el cono y engrosamiento alrededor del mismo<sup>76</sup>, ocurriendo estos cambios en fases precoces, hecho que no podría ser detectado mediante mapas de curvatura ni tecnología Scheimpflug. Asimismo, conforme más curvo sea el cono mayor es la diferencia epitelial entre los puntos más fino y más grueso.<sup>75</sup>

Por tanto, la medida del epitelio es capital ya que cualquier irregularidad o cambio de la superficie estromal ser parcial o totalmente compensada por cambios del grosor epitelial no siendo por tanto detectado empleando topografía corneal basada en mapas de curvatura. Esto tiene una aplicación clínica muy relevante en la selección de candidatos adecuados para cirugía refractiva.<sup>76</sup>

Los cambios epiteliales corneales son un fenómeno comúnmente observado después del LASIK miópico<sup>71,77</sup> (engrosamiento GEC central) y LASIK hipermetrópico<sup>78</sup> (engrosamiento del GEC paracentral). De hecho, la influencia del perfil epitelial en los resultados refractivos ha sido descrita.<sup>79</sup> Los cambios compensatorios en el epitelio tras ablaciones refractivas hace que se pierda su uniformidad a lo largo de la córnea, lo que unido a su diferente índice refractivo comparado con el del estroma, provoca que pueda actuar como lente refractiva, influyendo por tanto los resultados finales.<sup>80</sup> De hecho, estudios recientes reportan que infracorrecciones en LASIK miópico de aproximadamente 0,5 D cuando el grosor epitelial corneal en el centro es 18 micras más grueso que en zonas periféricas.<sup>81</sup>

Entender y ser capaces de predecir estos cambios puede mejorar la predictibilidad de los procedimientos refractivos corneales, mientras que el conocimiento del perfil epitelial preoperatorio puede influir en el resultado refractivo.<sup>79</sup>



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## 5. Hipótesis



En el presente trabajo se pretende determinar los valores normales del grosor epitelial corneal, así como describir los cambios en los valores de grosor epitelial corneal acontecidos tras cirugía refractiva tipo LASIK miópico en comparación con grupo control empleando el dispositivo MS-39 que combina SD-OCT y topografía basada en anillo de Plácido.



# 6.Métodos



## 6. Métodos:

### *Diseño del Estudio:*

Este estudio observacional y retrospectivo fue realizado en la Clínica Oftalmológica Antonio Moreno en Málaga entre Julio de 2018 y Noviembre de 2019. Este trabajo se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki (Fortaeza, 2013) y las Leyes de España. Se calculó el tamaño muestral mínimo (56 casos) para la realización del trabajo tal y como se detalla en el apartado de análisis estadístico

Todos los pacientes fueron debidamente informados y dieron su consentimiento para la participación en el estudio.

### *Población a estudio:*

#### Grupo de casos:

El grupo de casos estaba formado por 36 adultos (72 ojos) que finalmente se sometieron a cirugía refractiva tipo LASIK miópico durante el periodo comprendido entre Julio de 2018 y Junio de 2019.

#### *Criterios de inclusión:*

Se incluyeron pacientes de edad igual o mayor a 18 años sin patología ocular salvo errores refractivos estables en el último año (no más de  $\pm 6.5$  D y astigmatismo  $\pm 4.5$  D).

*Criterios de exclusión:*

- Sujetos con patologías que impliquen compromiso corneal como opacidad corneal, distrofias corneales, queratocono o enfermedades con componente inflamatorio, alérgico infeccioso.
- Ojo seco y/o inestabilidad de la película lagrimal mediante parámetros no invasivos (detallado en protocolo).
- Uso de medicación ocular tópica.
- Cirugía ocular previa distinta a LASIK.
- Uso de lentes de contacto en las 2 semanas previas a la primera visita.
- Índices de calidad en la adquisición de tomas con MS-39 inferiores al 80%.
- Equivalente esférico >9 D.
- Valores bajos de histéresis corneal inferiores a 9.<sup>82</sup>
- Lesiones regmatógenas en el fondo de ojo.
- Pacientes con signos precoces de ectasia (elevación posterior) o forma frustrada o subclínica de queratocono valorado mediante la herramienta visualización del queratocono de dispositivo MS-39.
- Aquellos pacientes intervenidos de LASIK que mantuvieron esteroides o antibióticos tópicos de forma prolongada (más de 7 días después de la cirugía) y/o lágrimas artificiales con conservantes fueron también excluidos.

Grupo de controles:

El grupo de control estaba formado por 53 voluntarios sanos (106 ojos) que asistieron a la clínica oftalmológica para obtener información sobre cirugía refractiva y por pacientes que acudían para la realización de controles periódicos por otros motivos oculares que no afectaban al polo anterior. Los integrantes de este grupo tenían una edad igual o mayor a 18 años sin patología ocular salvo errores refractivos estables en el último año (no más de  $\pm 6.5$  D y astigmatismo  $\pm 4.5$  D).

### *Recogida de datos de Historia Clínica:*



Se analizaron los siguientes parámetros de cada paciente (tanto sujetos como controles).

- Edad: obteniendo valor numérico real.
- Ojo: fue codificado con valor 0 derecho y 1 izquierdo.
- Sexo: fue codificado con valor 0 varón y 1 mujer.
- Antecedentes personales de enfermedad sistémica.
- Alergia a medicamentos.

### *Recogida inicial de datos de exploración oftalmológica:*



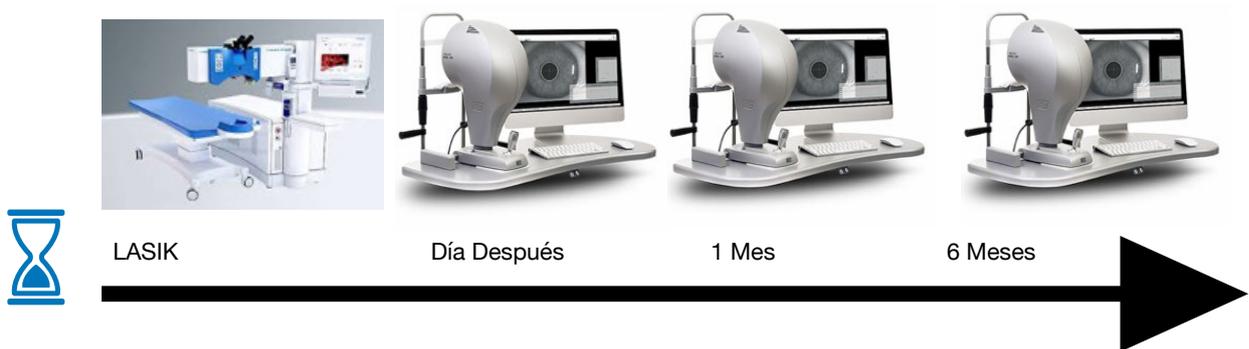
Se descartó enfermedad ocular en todos los controles después de un examen oftalmológico completo que incluyó:

- Determinación de agudeza visual.
- Examen con lámpara de hendidura del segmento anterior.
- Presión intraocular.
- Refracción manifiesta y con cicloplejia.
- Examen de fondo mediante cámara no midriática.
- Tomografía y topografía corneal (MS-39 dispositivo, OSC, Italia):
  - Índices resumen: diámetro corneal, cámara anterior, volumen corneal y promedio de K.
  - Queratometría anterior y posterior en 3 mm centrales.
  - Grosor epitelial por sectores en área de 8 mm.
  - Índices de forma: asfericidad anterior en área de 8 mm.
  - Análisis refractivo: potencia media de la pupila en los 3 mm centrales.

*Protocolo:*



Para estudiar los cambios en el grosor epitelial después de LASIK examinamos a los pacientes al día siguiente de la intervención, al mes y a los 6 meses realizándose en cada visita topografía corneal con dispositivo MS-39.



*Figura 25: protocolo de visitas y mediciones con MS-39.*

Además, en cada revisión se realizó una exploración oftalmológica completa que incluyó la mejor agudeza visual corregida, PIO y refracción objetiva y subjetiva.

### Agudeza visual:

Determinación de la mejor agudeza visual corregida con gafas. La mejor agudeza visual corregida (MAVC) se determinó utilizando un optotipo de Snellen a 6 metros transformado a la escala decimal para el análisis estadístico.

### Polo anterior:



*Figura 26: Lámpara de hendidura SL-4 Topcon.*

Para la evaluación del polo anterior se empleó la lámpara de hendidura SL-4 de la casa Topcon (Tokyo, Japón). Se valoró superficie corneal, estado epitelial, opacidades o distrofias corneales, existencia de ojo seco, signos de ectasia y se descartó presencia de otras enfermedades con componente inflamatorio, alérgico o infeccioso.

Para la valoración de la estabilidad de la película lagrimal tal y como recomiendan las últimas guías del estudio de ojo seco TFOS-DEWS II<sup>83</sup> se emplearon parámetros no invasivos como los tiempos de ruptura de la película lagrimal mediante queratografía no invasiva (NIK-BUTs). Esta medida se realizó mediante la herramienta de análisis de la película lagrimal del dispositivo MS-39. Aquellos pacientes con valores inferiores a 9 segundos en medidas NIF-BUT

(tiempo hasta primera ruptura de la película lagrimal) o NIAvg-BUT (tiempo medio de ruptura de película lagrimal) fueron excluidos del estudio.

Estos parámetros fueron evaluados previamente al empleo de cualquier colirio tópico en consulta y a cualquier prueba que pudiese alterar los resultados del mismo, al alterar la estabilidad de la película lagrimal.

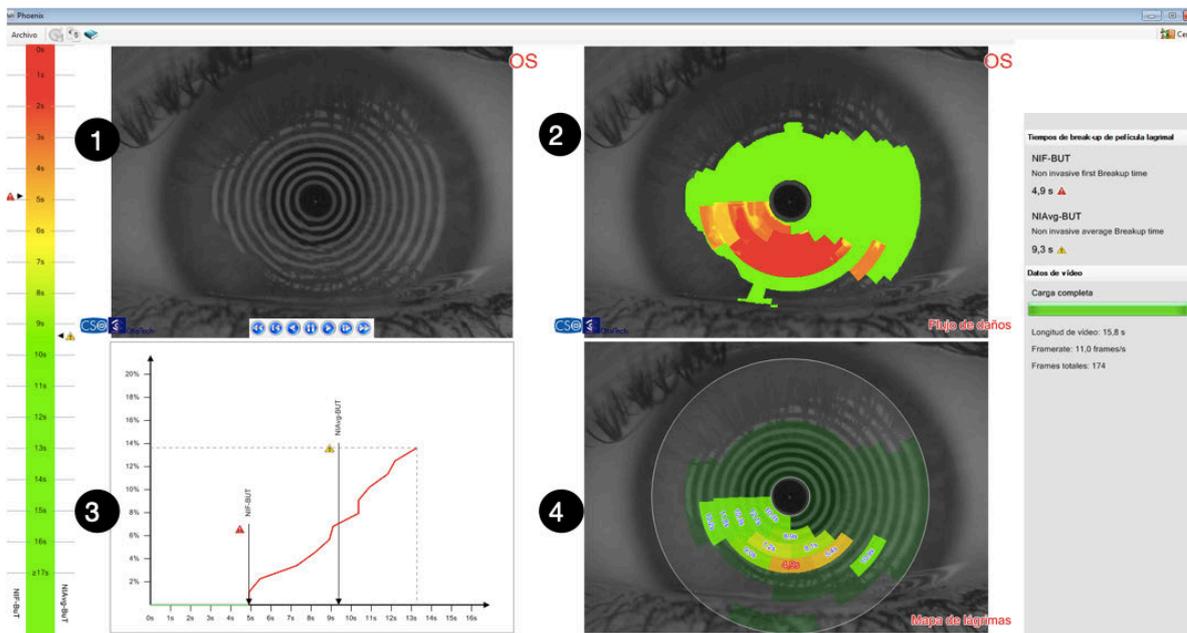


Figura: 26: Paciente excluido por inestabilidad de película lagrimal. 1. Imagen de videoqueratografía. 2. Mapa de flujo de daños por sectores 3. Gráfica representado tiempo de primera ruptura de la película lagrimal (NIF-BUT) y tiempo medio de ruptura de la película lagrimal (NIAvg-BUT). 4. Mapa de tiempos de ruptura de película lagrimal por sectores.

Se instiló posteriormente de forma de tópica colirio de fluoresceína 20 mg/ml (Alcon El Masnou, Barcelona) para valoración de tinción de superficie ocular.

### Presión intraocular:



Figura 27: Dispositivo tonómetro de aire Topcon CT-P1

Para el cálculo de la PIO se empleó el dispositivo CT-1P de Topcon (Tokyo, Japón). Las cifras obtenidas fueron codificadas como valores numéricos sin decimales.

### Refracción:



Figura 28: Autoqueratorefractómetro KR-1 TOPCON

Para evaluar el grado de ametropía de cada paciente se empleó el autoqueratorefractómetro KR-1 de la casa Topcon (Tokyo, Japón). Se realizó autorefracción sin ciclopléjico y posteriormente con ciclopléjico (colirio ciclopentolato hidrocloreuro 10 mg/ml, Alcon, El Masnou, Barcelona). Se

## Métodos

consideraron valores numéricos positivos o negativos a la hora de valorar el equivalente esférico, calculado a través de la siguiente fórmula y teniendo en cuenta dos decimales:

$$\text{Equivalente esférico: } \text{Valor de la esfera} + \frac{\text{Valor del Cilindro}}{2}$$

### Histéresis corneal:



Figura 29: Dispositivo Ocular Response Analyser.

Para la determinación de la histéresis corneal se utilizó el dispositivo ORA o analizador de respuesta ocular “Ocular Response Analyser” (Reichert, Depew, NY). Este dispositivo usa un procedimiento de aplanación biomecánico para medir las propiedades biomecánicas de la córnea y la presión intraocular. Valores bajos de histéresis corneal (inferiores a 9) o “córneas blandas” son candidatos a complicaciones postcirugía refractiva, no siendo recomendable la intervención en estos casos.<sup>82</sup> Las cifras obtenidas de histéresis se codificaron como valores numéricos con dos decimales.

## Métodos

Los datos de las exploraciones hasta ahora expuestas fueron recabados mediante el software de integración OftalByte® versión 1.03 (figura 30).

OJO DERECHO							OJO IZQUIERDO								
Visión:	0,4	Cerca:		AV. Bin.:			Visión:		Cerca:		Domin.:				
AV. CSC.:	-02,50	Cilindro	-00,50	Eje	26	Ad. Cerca		A.V.							
AR. Sin Gotas:	-02,75	-01,00	24												
AR. Con Gotas:	-02,25	-01,00	26												
OPD:	-02,75	-01,00	032												
mm. K1:	7,81	Diopt. K1:	43,25	Eje K1:	10										
mm. K2:	7,60	Diopt. K2:	44,50	Eje K2:	100										
Prescripción:															
Se Receta:	Lejos y Cerca	Estenopeico:							Lejos y Cerca	Estenopeico:					
P.I.O.:	14,0	mmHg		Paqim.:	537	P. Correg.:	14,5								
BI/BI:				D. Pupilar:											
Histeresis:	11,1	PIO cc:	11,4												
Anejos:															
Motilidad Extrínseca:															

Figura 30: Interfaz Oftalbyte®: 1. Agudeza visual con corrección, autorefracción sin ciclopléjico y con ciclopléjico. 2. Valores obtenidos de PIO aire. 3. Medida de histéresis corneal.

## Retinografía de campo amplio con cámara no midriática:

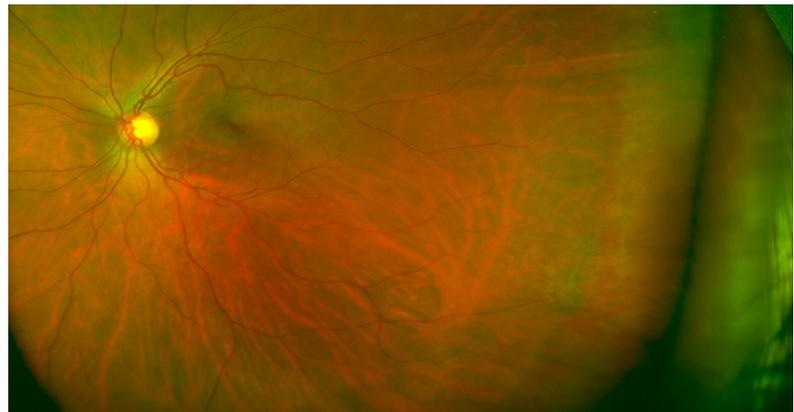


Figura 31: A) Optomap California. B) Lesión periférica en empalizada durante evaluación de paciente candidato a LASIK.

Se exploró a todos los pacientes mediante el dispositivo Optomap versión California (Optos, Inc, Massachusetts, USA), para valoración de fondo de ojo en

## Métodos

un ángulo de 200° en diferentes posiciones de la mirada. Se valoró polo posterior (nervio óptico y mácula) y se llevó a cabo despistaje de lesiones regmatógenas activas o predisponentes en periferia retiniana. En el procesamiento análisis y archivado de imágenes se empleó el software OptosAdvance™ (Optos plc, Queensferry House, Escocia).

### Tomografía y topografía corneal:

El MS-39 (CSO, versión de software) combina la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y la topografía corneal de disco de Plácido para el estudio de la córnea.



Figura 32: Dispositivo MS-39

Utilizamos un protocolo de exploración estándar en todos los ojos de pacientes incluidos. El proceso de adquisición toma 1 imagen topográfica basada en anillo de Plácido y una serie de 25 escaneos radiales SD-OCT (cada uno tiene 16.0 mm de largo y toma 1024 escáneres) a una longitud de onda de 840 nm, con una resolución axial de 3.5  $\mu\text{m}$ , una resolución transversal de 35  $\mu\text{m}$  y una

profundidad máxima de 7,5 mm. En el procesamiento, análisis y archivado de imágenes se empleó el software Phoenix en su versión 3.7.

Las imágenes obtenidas con índices de calidad menor del 80% fueron excluidas del estudio. Estos índices valoran la cobertura de la imagen topográfica, el centrado por queratoscopia y la sección cubierta por ésta (figura 33).

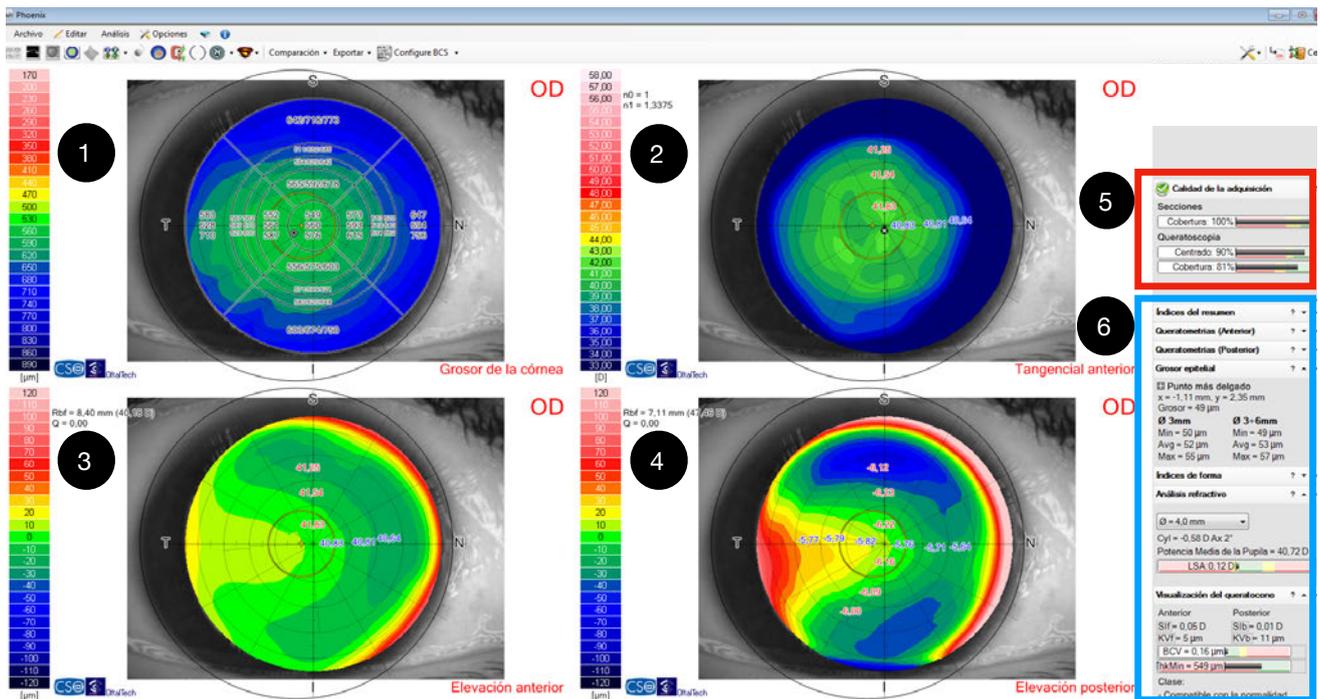


Figura 33: Interfaz Phoenix para muestra de mapas corneales y valores obtenidos mediante dispositivo MS-39. 1. Grosor corneal. 2. Mapa tangencial anterior. 3. Mapa de elevación anterior. 4. Mapa de elevación posterior. 5. Cuadro rojo: valores de calidad de adquisición de secciones y de queratoscopia. Se expresan los resultados en porcentajes. 6. Cuadro azul: resto de parámetros: índices resumen, queratometría anterior y posterior, índices de forma, análisis refractivo y visualización del queratocono.

En el caso de varias adquisiciones con índices de calidad superiores al 80% se seleccionó aquella de mejor calidad. Para ello nos basamos en la herramienta de estadística sobre adquisiciones (figura 34).

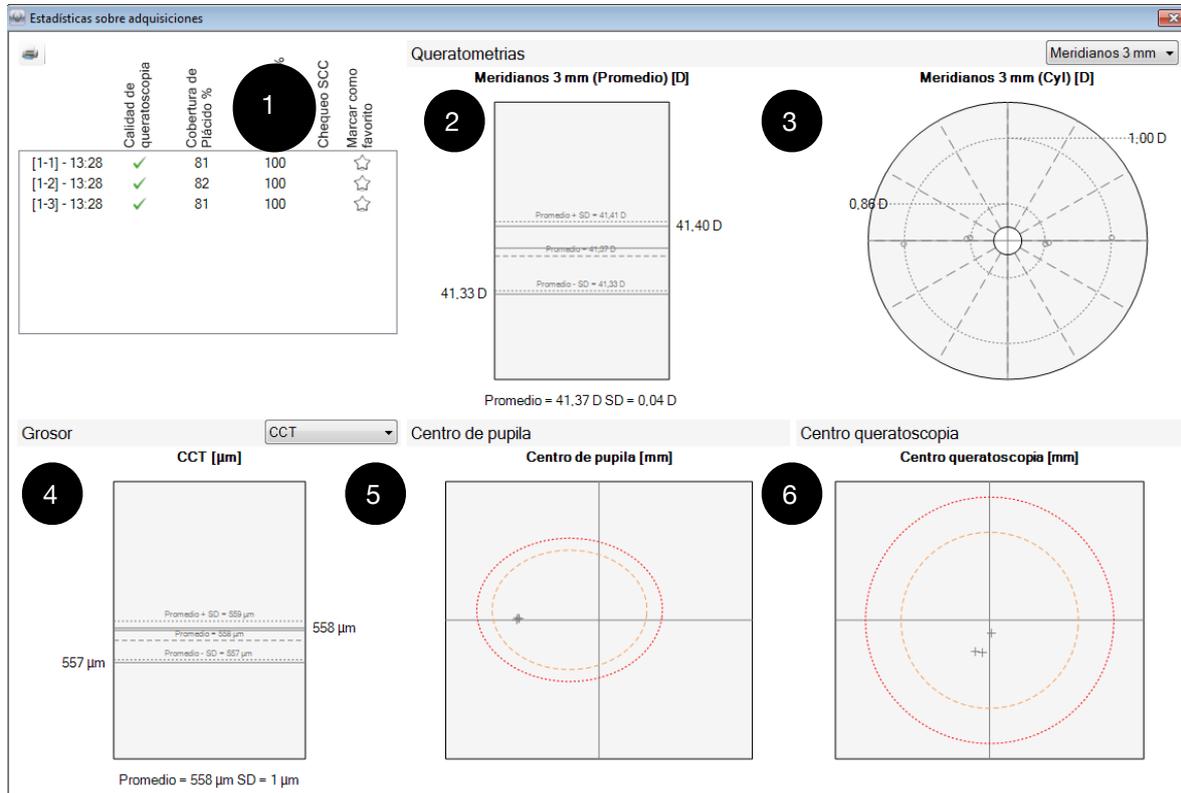


Figura 34: Herramienta estadísticas sobre adquisiciones. Se muestran los valores de las tres tomas realizadas en cada paciente dividido en distintos apartados. 1. Índices de calidad, cobertura y sección. 2. Promedio y desviación estándar de las medidas de la queratometría. 3. Cilindros obtenidos. 4. Grosor corneal. 5. Centro de la pupila. 6. Centro de la queratoscopia. Obsérvese en este caso discrepancia en el centro de la queratoscopia entre las una de las medidas obtenidas y las dos restantes.

Una vez seleccionada la toma adecuada se recabaron los siguientes datos de cada una de ellas:

-Índices resumen:

- Diámetro corneal (expresado en milímetros).
- Profundidad de cámara anterior: distancia de endotelio corneal a superficie anterior del cristalino (expresado en milímetros).
- Paquimetría (expresado en micras).
- Volumen corneal (expresado en mm<sup>3</sup>).
- Promedio de K (en dioptrías) en los 3 mm centrales.
- Queratometría anterior y posterior (en dioptrías).

-Índices de forma: asfericidad (valor absoluto de coeficiente de asfericidad Q) en zona óptica de 8 mm.

-Análisis refractivo: potencia media de la pupila en los 4 mm centrales (en dioptrías).

Las cifras obtenidas de los anteriores parámetros se codificaron como valores numéricos positivos con dos decimales. En el caso de la asfericidad se consideraron además valores negativos.

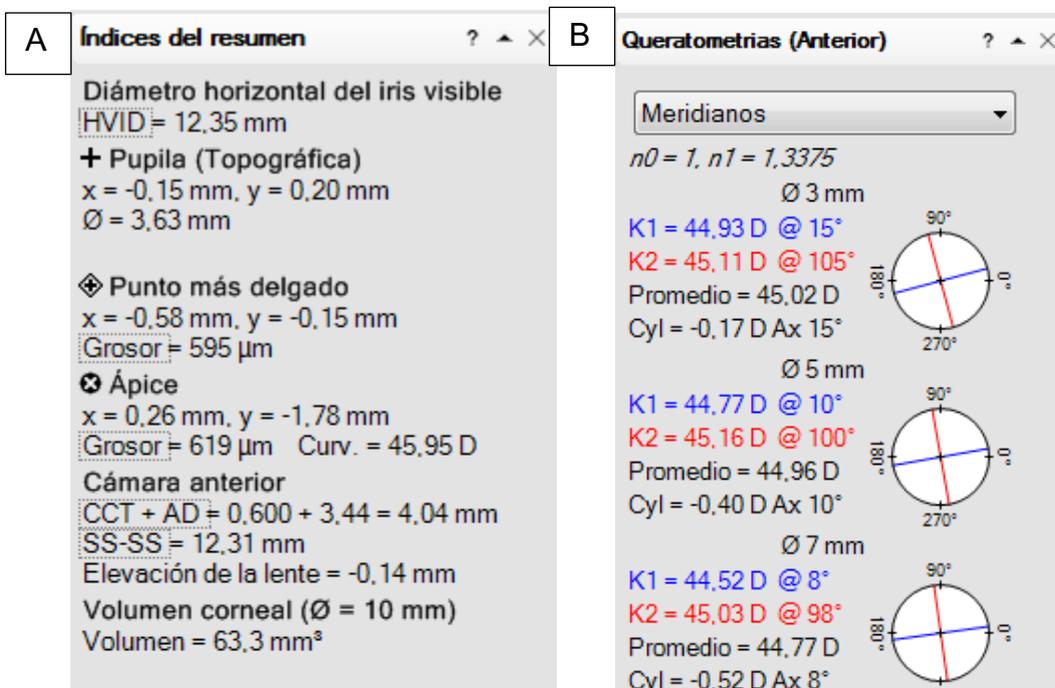


Figura: 35 A) Representación de índices resumen. B) Queratometría anterior según diferente longitud de meridianos. En nuestro caso usamos el de 3 mm.

### Grosor epitelial:

Se obtienen imágenes tomográficas corneales y valores de GEC de los 8 mm centrales, dividiéndolo de forma automática en 9 cuadrantes y dos anillos concéntricos. Cada sección individual del epitelio incluye 800 A scans. Proporciona una segmentación automática con un mapa epitelial estándar dividido en un total de 9 sectores: una zona central de 3 mm de diámetro, 4 zonas externas (nasal, temporal, superior e inferior) dentro de un anillo entre 3 y 6 mm. y 4 zonas periféricas (nasal, temporal, superior e inferior) dentro de un anillo comprendido entre 6 y 8 mm de diámetro (figura 36 A y B).

Los resultados se expresan en  $\mu\text{m}$ . Las cifras obtenidas se codificaron como valores numéricos sin decimales.

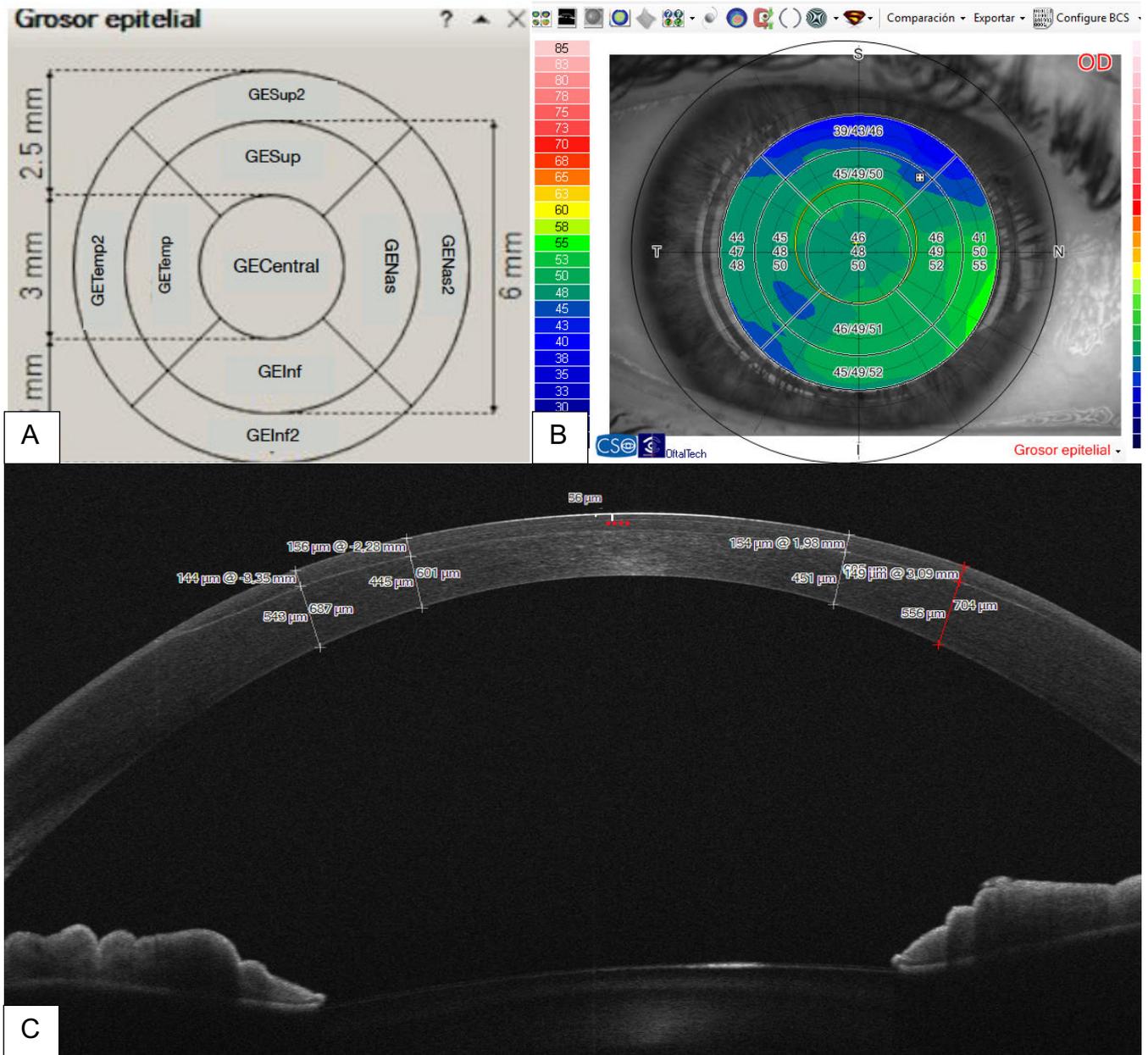


Figura 36: Medida de grosor epitelial corneal OD. A) Esquema de segmentación automática de dispositivo MS-39. B) Mapa de grosor epitelial por sectores en interfaz de dispositivo. Se muestran valores mínimos, máximos y promedio en cada uno de los sectores. C) Sección tomográfica que delimita márgenes del epitelio (encima de puntos rojos).

*Técnica:*



Dos cirujanos experimentados (AMG y JMC) realizaron el procedimiento de LASIK con compensación activa de los movimientos oculares mediante un sistema de seguimiento ocular 7D utilizando el sistema láser excímer Amaris 1050 RS (SCHWIND eye-tech-solutions GmbH, Kleinostheim, Alemania). El grosor medio del flap fue de 120  $\mu\text{m}$  y las zonas ópticas quedaron comprendidas entre 6.3 y 6.5 mm.



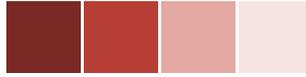
Figura 37: LASIK Amaris 1050 RS.

Se inyectaron gotas de anestésico tópico de tetracaína/oxibuprocaina (Colircusi® anestésico doble). El flap se cortó usando el sistema de microqueratomo Nidek MK-2000. Se prescribió 4 veces al día durante 7 días tobramicina 0.3% en combinación con dexametasona 0.1% (Tobradex, Novartis, Suiza) y lubricación tópica con lágrimas artificiales sin conservantes entre 3 y 4 veces al día.



Figura 38: Microqueratomo Nidek MK-2000.

## *Análisis Estadístico:*



Los datos fueron recogidos con Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corp., Redmond, WA, EE. UU.) y se analizaron con el programa estadístico SPSS (Versión 20, IBM-SPSS, Chicago, IL, EE. UU.).

Todos los datos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar. Se calculó el tamaño muestral necesario para detectar cambios en GE de 2  $\mu\text{m}$  o más usando un test de 2 colas, con una potencia de 0.90 a un nivel de significación de 0.05 y una proporción de pérdidas esperadas del 10%. Basado en un GEC central promedio de  $52.24 \pm 3.2 \mu\text{m}$  y una varianza de 10.72 según estudios previos<sup>85,90</sup>, el tamaño mínimo muestral necesario fue de 56 casos.

Se utilizaron los contrastes de prueba de Chi-Cuadrado, para variables de naturaleza cualitativa y T de Student para variables cuantitativas de muestras independientes con el fin de detectar diferencias entre los grupos. En el cálculo del estadístico T de Student se valoró previamente la homocedasticidad.

Dentro del grupo LASIK, se utilizó el modelo lineal general de medidas repetidas (ANOVA unidireccional con medidas repetidas) para detectar cambios del GEC con el tiempo y la prueba de T Student para muestras apareadas para comparar valores medios de un mes y seis meses con la visita preoperatoria. Para corregir la posible correlación entre ojos procedentes del mismo individuo se añadió como factor fijo la variable ojo en los modelos univariados y se incluyó la variable ojo en el análisis multivariante.<sup>84</sup>

Se realizó un análisis multivariado para buscar posibles correlaciones entre el GE final y otros factores oculares y sistémicos. Para identificar posibles confusores asociados con el GE final se realizó un análisis de regresión múltiple

que incluía edad, ojo, sexo, equivalente esférico y parámetros de segmento anterior.

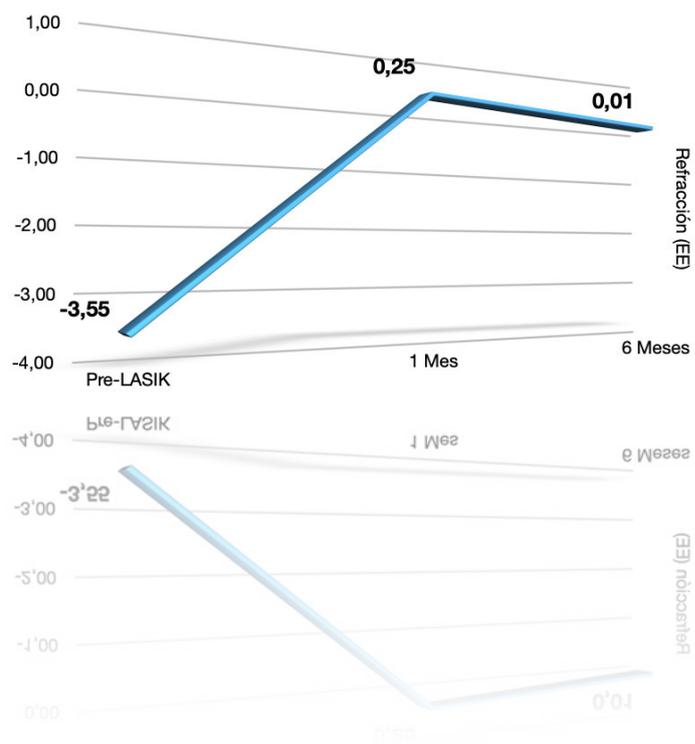
Finalmente, para analizar diferencias en la variación del GE según las dioptrías totales ablacionadas (EE preoperatorio) se dividió al grupo control en 2 subgrupos diferentes basándonos en media y mediana del equivalente esférico y se realizó el test de T de Student para comparar GEC entre los diferentes grupos.

Se calculó R cuadrado, coeficiente de correlación de Pearson, coeficiente B no estandarizado, prueba de efectos de Greenhouse-Geisser intrasujeto, comparación por pares con posterior corrección de Bonferroni e intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

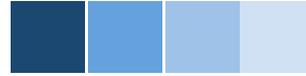
Todos los valores de p se basaron en pruebas de 2 colas y se consideraron estadísticamente significativos cuando los valores fueron inferiores a 0,05.



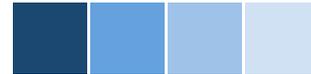
# 7. Resultados



## 7.Resultados



### Estudio descriptivo de la muestra:



Se estudiaron un total de 89 sujetos: 44 hombres (88 ojos) y 45 mujeres (90 ojos). No se excluyó ningún sujeto, ni hubo pérdidas de seguimiento.

Distribución por género N=178

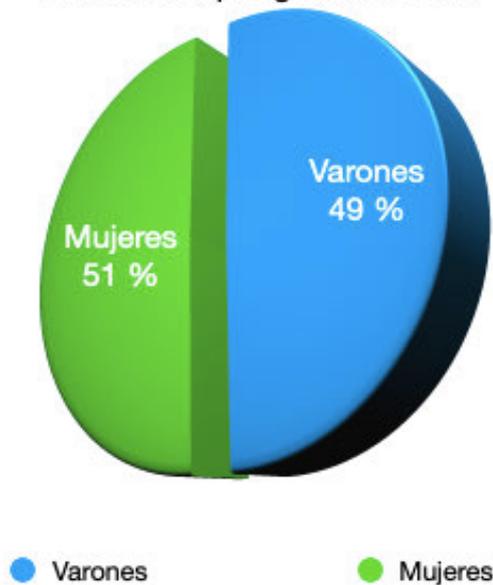


Figura 39: Distribución porcentual del grupo de estudio en función del género.

Se obtuvieron los valores de las variables edad, EE, PIO, paquimetría, histéresis, PIOcc, diámetro corneal, cámara anterior, volumen corneal, asfericidad anterior y potencia pupilar en todos los individuos incluidos en el estudio (tabla 1).

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Edad (años)	18	54	31,39	8.81
EE (D)	-9	2.75	-3.50	2.62
PIO (mmHg)	9	20	13.39	2.20
Paquimetría ( $\mu\text{m}$ )	490	659	555.12	30.65
Histéresis	7.7	13.90	10.45	1.09
PIO CC	9.4	22.9	14.52	2.68
Diámetro Corneal (mm)	10.94	13.11	11.94	0.41
Cámara anterior (mm)	2.21	4.20	3.29	0.34
Volumen Corneal ( $\text{mm}^3$ )	69,3	65.70	57.77	3.18
Promedio de K (D)	40.66	48.41	43.92	1.42
Asfericidad anterior (Q)	-.51	.00	.24	0.09
Potencia pupila (D)	40.14	47.51	43.35	1.41

Tabla 1: Variables clínicas y de segmento anterior de población a estudio.

Se obtuvieron los valores de GEC en cada uno de los sectores 9 sectores en todos los pacientes incluidos en el estudio (tabla 2).

GEC $\mu\text{m}$ (N=178)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Central	45	61	52.42	3.27
Superior Interno	43	62	52.37	3.70
Inferior Interno	44	65	53.92	3.73
Nasal Interno	45	61	53.42	3.22
Temporal Interno	43	61	52.61	3.37
Superior Externo	33	73	50.74	4.61
Inferior Externo	43	67	54.90	4.25
Nasal Externo	46	64	55.10	3.35
Temporal Externo	42	64	53.59	3.73

Tabla 2: Valores medios de GEC por sectores de población a estudio.

No se encontraron diferencias significativas del GE por sectores entre los ojos derechos (89) e izquierdos (89) con  $p > 0.05$  en ambos casos. La media del GE central en el ojo derecho fue de  $52,21 \pm 3,1 \mu\text{m}$ , y de  $52,63 \pm 3,4 \mu\text{m}$  en el ojo izquierdo ( $p=0.34$ ).

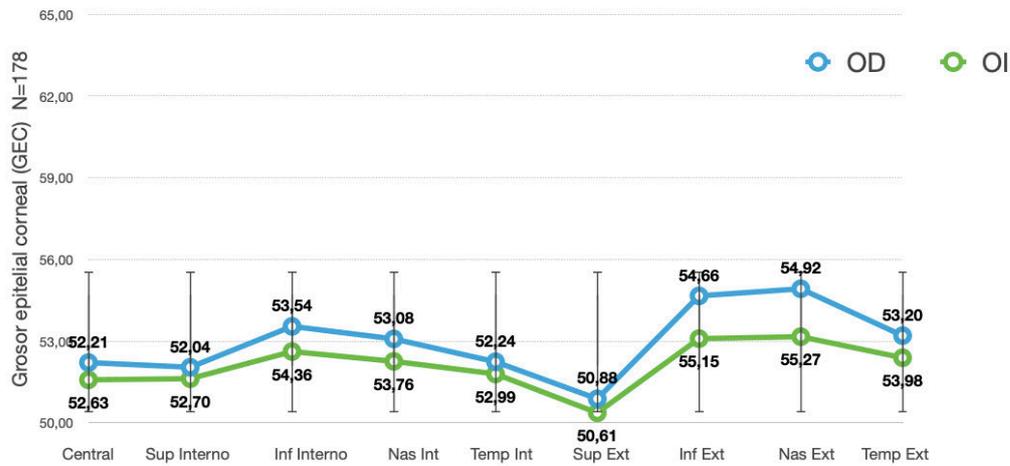


Figura 40: GEC por sectores en OD y OI de pacientes incluidos en población a estudio.

## Estudio de los cambios en el grosor epitelial después de LASIK:

El grupo control se constituyó de 106 ojos de 53 sujetos sanos (25 hombres y 28 mujeres) y 72 ojos de 36 sujetos que se sometieron a cirugía LASIK miope para corrección de miopía (19 hombres y 17 mujeres).



Figura 41: Distribución población a estudio (grupo LASIK y grupo control) según intervención de LASIK. Valores absolutos de pacientes.

Estudio comparativo de ambos grupos:*Comparación de variables clínicas y de segmento anterior grupo control y LASIK:*

El grupo control tenía una edad promedio de  $32.4 \pm 10.3$  años con un rango de 18 a 54 años y un EE promedio de  $-3.63 \pm 3.11$  D. El grupo LASIK miope tenía una media de  $30.0 \pm 5.9$  años con un rango de 21 a 43 años y un EE promedio de  $-3.33 \pm 1.66$  D. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguno de los parámetros basales estudiados (tabla 3).

Variable	Controles (N =106)	LASIK (n=72)	P
Edad (años)	32.4	30.0	0.08
Género (masculino/femenino)	25/28	19/17	0.28
MAVC (decimal)	0.98	0.99	0.31
PIO (mmHg)	13.52	13.37	0.69
Equivalente esférico (dioptrías)	-3.63	-3.38	0.38
Paquimetría ( $\mu\text{m}$ )	542.25	540.12	0.64
Histéresis	10.44	10.54	0.54
Diámetro corneal (mm)	11.91	11.99	0.21
Potencia pupilar (dioptrías)	43.19	43.61	0.06
Asfericidad (Q)	-0.24	-0.23	0.40

Tabla 3: Comparación variables clínicas y de segmento anterior mediante T de Student para muestras independientes de medias de valores basales entre grupo control y grupo de pacientes que se intervienen de LASIK miópico.

*Comparación de grosor epitelial corneal por sectores grupo control y LASIK:*

La media basal y las desviaciones estándar del GEC en los diferentes sectores corneales de ambos grupos se muestran en la Tabla 4. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el GEC sectorial (todas  $p > 0.05$ ).

Variable GEC ( $\mu\text{m}$ )	Controles (n =106)	LASIK (n=72)	Valor de P
<b>Central</b>	52.24	52.69	0.36
<b>Superior interno</b>	52.17	52.67	0.38
<b>Inferior interno</b>	53.83	54.13	0.61
<b>Nasal interno</b>	53.34	53.54	0.68
<b>Temporal interno</b>	52.62	52.60	0.96
<b>Anillo interno</b>	52.99	53.23	0.63
<b>Superior externo</b>	50.66	50.86	0.78
<b>Inferior externo</b>	54.78	55.08	0.65
<b>Nasal externo</b>	55.02	55.21	0.71
<b>Temporal externo</b>	53.46	53.78	0.57
<b>Anillo externo</b>	53.48	53.73	0.63

Tabla 4: Comparación T de Student para muestras independientes de medias de valores basales de GEC por sectores, anillos interno y externo de grupo control y de grupo LASIK miópico.

La región más delgada de GEC fue la superoexterna con valores medios de  $50.66 \pm 4.96 \mu\text{m}$  y de  $50.86 \pm 4.09 \mu\text{m}$  en el grupo control y LASIK respectivamente.

La región más gruesa en los controles y grupos LASIK fue la nasal externa con valores promedio de  $55.02 \pm 3.60 \mu\text{m}$  en controles y  $55.21 \pm 2.94 \mu\text{m}$  en grupo LASIK.

Los valores medios del anillo interno GEC en el grupo control y LASIK fueron  $52.99 \pm 3.36 \mu\text{m}$  y  $53.23 \pm 3.12 \mu\text{m}$  respectivamente, y los valores del anillo externo GEC fueron  $53.48 \pm 3.67 \mu\text{m}$  y  $53.73 \pm 3.05 \mu\text{m}$ , respectivamente. En ambos grupos, el anillo externo GEC era más grueso que el anillo interno y el GEC central (todas las  $p < 0.01$ ).

### Cambios de GEC por sectores a lo largo del tiempo tras LASIK miópico:

El modelo lineal general de medidas repetidas ANOVA de una dirección mostró cambios estadísticamente significativos de GEC después de LASIK. Los anillos central, externo e interno, y cada sector engrosaron con el tiempo (tabla 5, figura 42).

			<b>F</b>	<b>p valor</b>
<b>Central</b>	Intra-sujetos	Greenhouse-Geisser	14.50	0.00
<b>Anillo Interno</b>	Intra-sujetos	Greenhouse-Geisser	44.68	0.00
<b>Anillo Externo</b>	Intra-sujetos	Greenhouse-Geisser	59.58	0.00

Tabla 5: Prueba de los efectos Intra-sujetos del modelo lineal para medidas repetidas. Cambio en la media de GEC a lo largo del tiempo en el grupo de pacientes intervenidos de LASIK. Las tres regiones analizadas cambian con el tiempo.

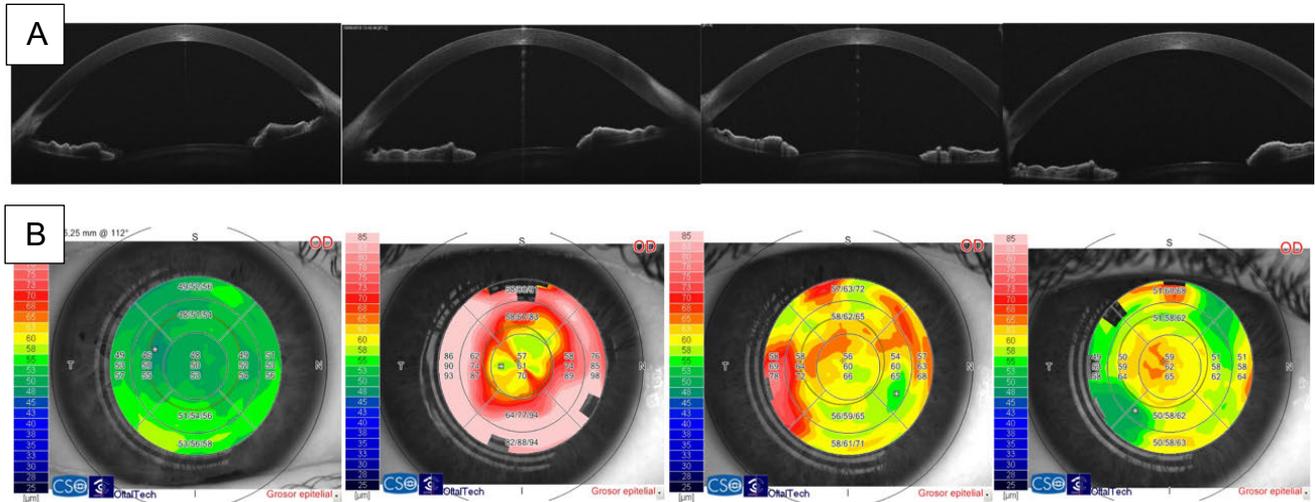


Figura 42: Evolución perfil epitelial en paciente intervenido de LASIK miópico: se muestra visita basal, primer día postoperatorio, al mes y a los 6 meses A) Corte tomográfico. B) Mapa de grosor epitelial por sectores mostrando valor máximo, mínimo y medio en cada uno de ellos.

En todos los sectores y anillos, excepto el valor central, los valores más altos de GEC se alcanzaron un día después de la cirugía con una disminución en sus valores al cabo de 1 y 6 meses de seguimiento. El GEC central se volvió más grueso durante los 6 meses de seguimiento (figura 43).

Cuando se comparó el GEC en la visita de seis meses con el GEC en la presentación mediante comparación por pares, todos los valores fueron más gruesos después de LASIK en región central, anillo interno y externo [tablas 6,7 y 8 (todas las  $p < 0.01$  excepto nasal externo  $p = 0.01$  y temporal externo  $p = 0.02$ )].

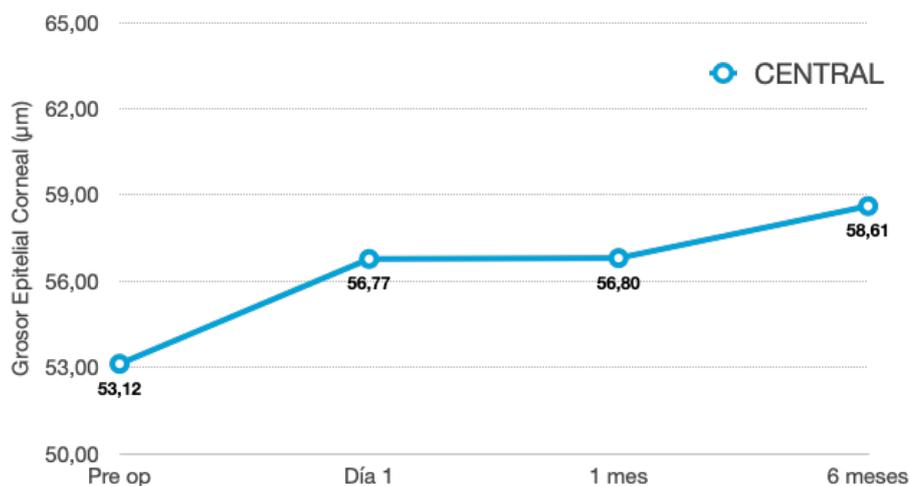
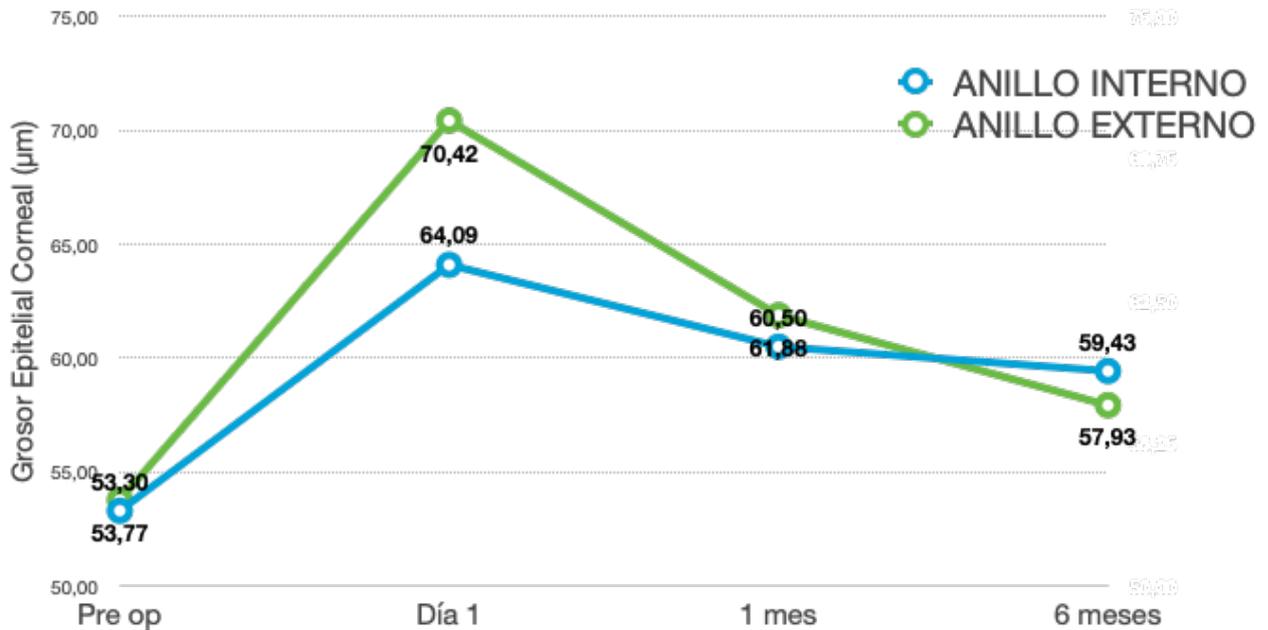


Figura 43: Valores medios de GEC en sector central medidos al inicio, primer día post-operatorio, al mes y a los 6 meses de la cirugía en grupo de pacientes intervenidos de LASIK miópico.

Media GEC Central	1 día	1 mes	6 meses
Inicio	0.007	0.000	0.000
1 día		1.000	0.794
1 mes			0.006

Tabla 6: Comparación por pares de la media del GEC del sector central a lo largo del tiempo en grupo de pacientes intervenidos de LASIK miópico.

*Evolución de regiones externas e internas. Se muestran sectores y anillos del GEC en ambas regiones en pacientes intervenidos de LASIK miópico.*



*Figura 44: Valores medios de GEC anillo externo e interno medidos al inicio, primer día post-operatorio, al mes y a los 6 meses de la cirugía en grupo de pacientes intervenidos de LASIK miópico. ANOVA de medidas repetidas  $p < 0,05$ .*

Los valores finales de GEC del anillo interno fueron mayores que las del anillo externo (figura 44). El sector central y el anillo interno cambiaron más ( $5.70 \mu\text{m}$  y  $6.06 \mu\text{m}$ ) que el anillo externo ( $4.25 \mu\text{m}$ ;  $p < 0.01$ ).

Media GEC Anillo	1 día	1 mes	6 meses
<b>interno</b>			
<b>Inicio</b>	0.000	0.000	0.000
<b>1 día</b>		0.014	0.005
<b>1 mes</b>			0.337

*Tabla 7: Comparación por pares de la media del GEC del anillo interno a lo largo del tiempo en grupo de pacientes intervenidos de LASIK miópico.*

Media GEC Anillo	1 día	1 mes	6 meses
<b>Externo</b>			
<b>Inicio</b>	0.000	0.000	0.001
<b>1 día</b>		0.000	0.000
<b>1 mes</b>			0.000

Tabla 8: Comparación por pares de la media del GEC del anillo externo a lo largo del tiempo en grupo de pacientes intervenidos de LASIK miópico.

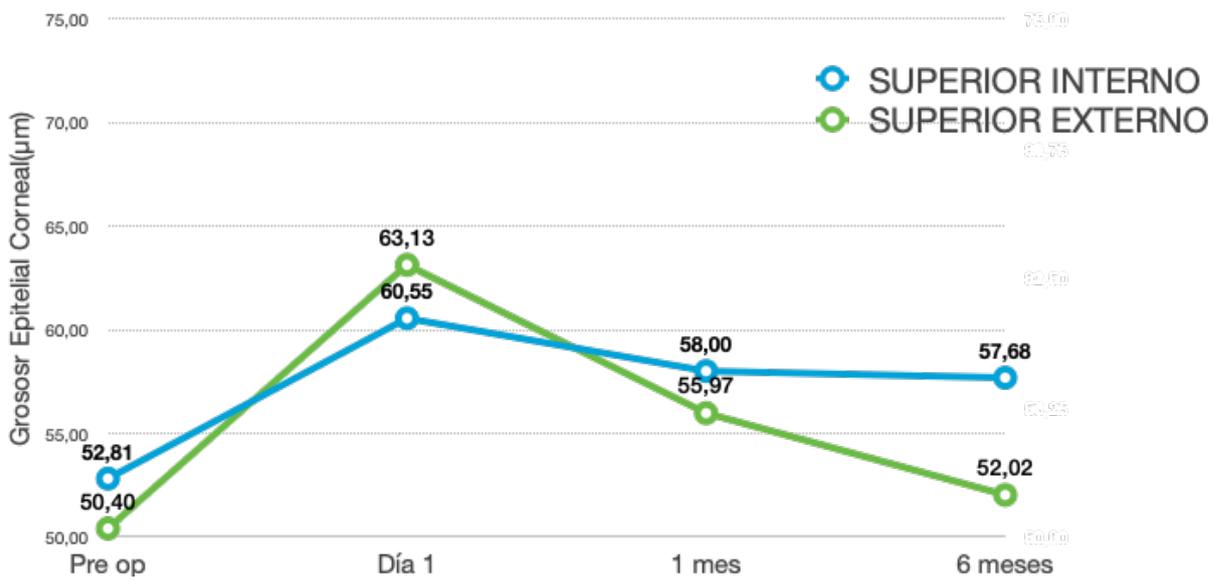


Figura 45 Valores medios de GEC en sectores superiores interno y externo medidos al inicio, primer día post-operatorio, al mes y a los 6 meses de la cirugía en grupo de pacientes intervenidos de LASIK miópico. ANOVA de medidas repetidas  $p < 0,05$ .

El valor de GEC más delgado fue el sector superior externo ( $52.53 \pm 5.37 \mu\text{m}$ ).

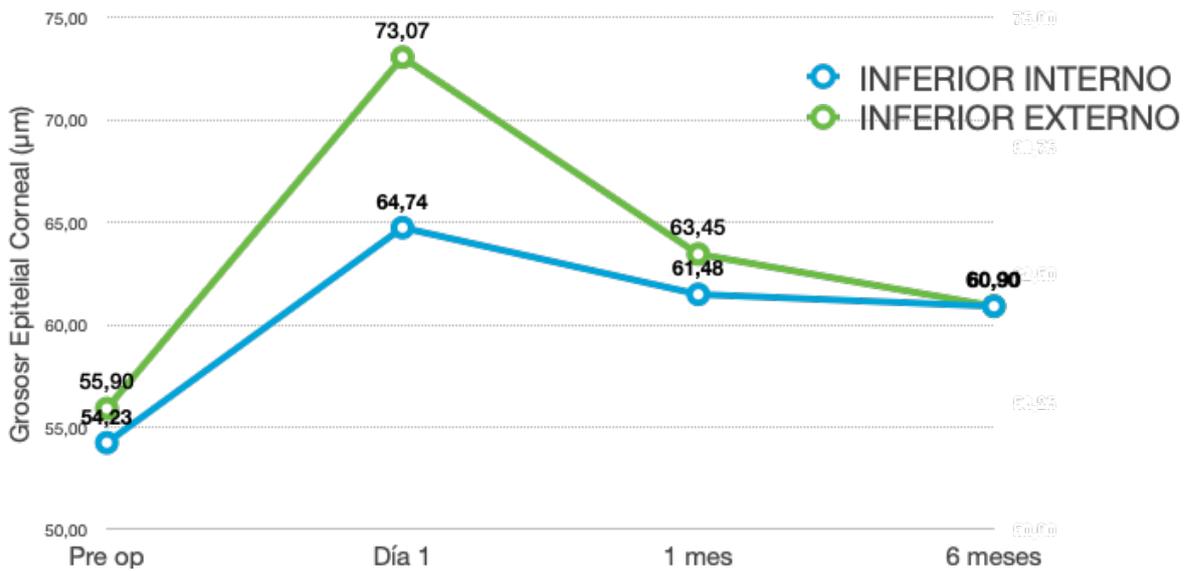


Figura 46: Valores medios de GEC en sectores inferiores interno y externo medidos al inicio, primer día post-operatorio, al mes y a los 6 meses de la cirugía en grupo de pacientes intervenidos de LASIK miópico. ANOVA de medidas repetidas  $p < 0,05$ .

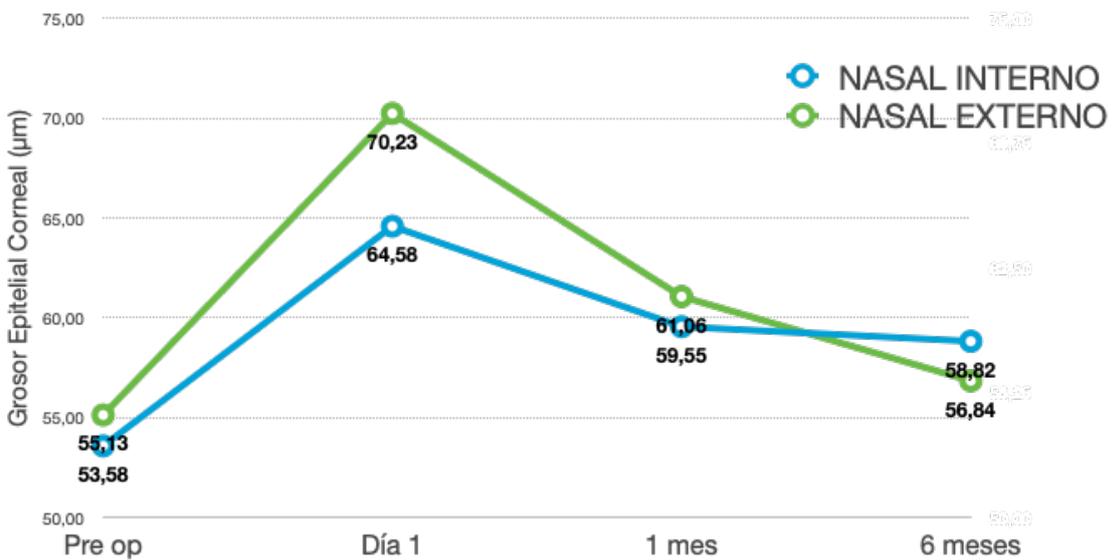


Figura 47: Valores medios de GEC en sectores nasales interno y externo medidos al inicio, primer día post-operatorio, al mes y a los 6 meses de la cirugía en grupo de pacientes intervenidos de LASIK miópico. ANOVA de medidas repetidas  $p < 0,05$ .

La región que menos cambió fue la nasal externa (1.62 µm).

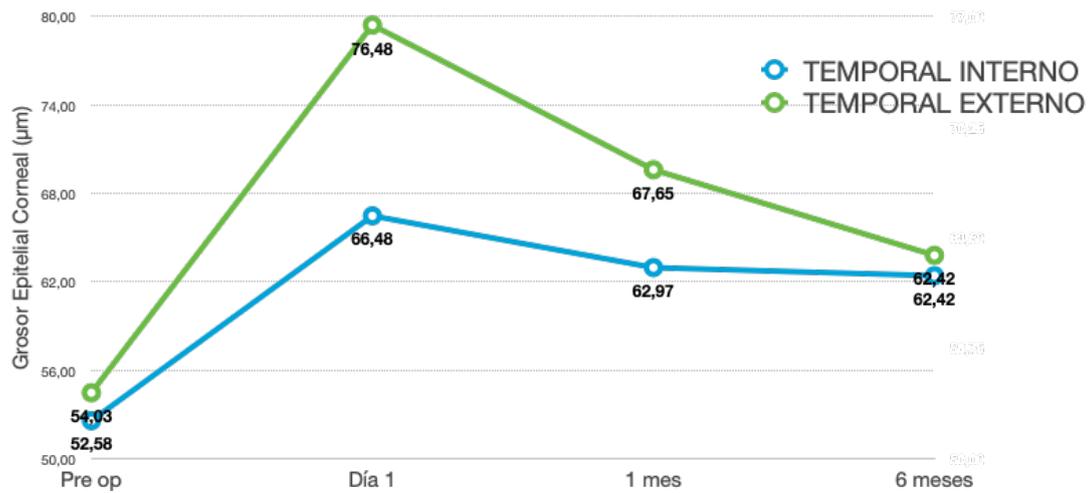


Figura 48: Valores medios de GEC comparando sectores temporales interno y externo medidos al inicio, primer día post-operatorio, al mes y a los 6 meses de la cirugía en grupo de pacientes intervenidos de LASIK miópico. ANOVA de medidas repetidas  $p < 0,05$ .

El valor más grueso de GEC a los seis meses después de LASIK fue el temporal externo ( $62.44 \pm 9.10 \mu\text{m}$ ). Los sectores que más cambiaron fueron el GEC temporal externo e interno ( $8.31$  y  $8.32 \mu\text{m}$ )

### Evolución del equivalente esférico tras intervención LASIK miópico:

El promedio de EE a 1 y 6 meses de seguimiento después de la cirugía LASIK fueron  $0.26 \pm 0.61$  D y  $0.01 \pm 0.45$  D, respectivamente (figura 49). Hubo cambios significativos de EE entre las visitas de 1 y 6 meses (Greenhouse-Geisser y comparación por pares:  $p = 0.00$ ; muestra pareada T-Student:  $p = 0.00$ ).

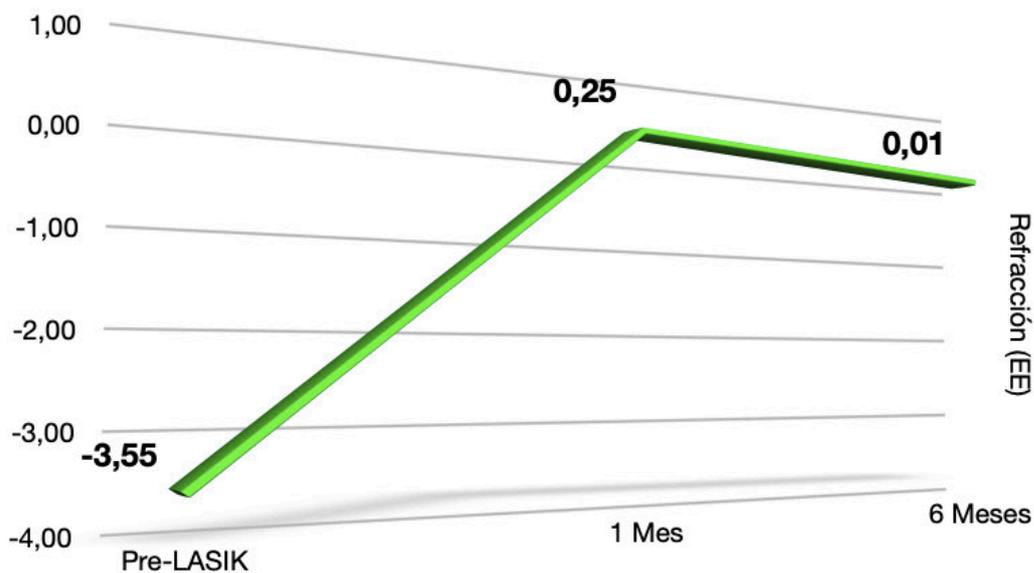


Figura 49: Evolución refracción durante seguimiento de grupo intervenido de LASIK miópico

### Análisis de relación entre cambios en el GEC según el EE previo a la cirugía.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos diferentes usando los valores de la mediana del EE (-2,81 D).

No hubo diferencias significativas entre los cambios en el GEC (sector central, anillos interno y externo) a lo largo del tiempo en pacientes con más o menos de -2,81 D de EE (todas las  $p > 0.05$ ).

GEC	Media grupo A	Media grupo B	P valor (bilateral)	Diferencia entre medias	Error tip de la diferencia	Inferior	Superior
<b>Central</b>	57.85	59.37	0.34	-1.52	1.56	-4.72	1.68
<b>Superior Interno</b>	57.23	58.21	0.40	-0.98	1.17	-3.37	1.41
<b>Inferior Interno</b>	60.54	60.58	0.98	0.04	1.65	-3.41	3.33
<b>Nasal Interno</b>	57.62	58.89	0.25	-1.27	1.11	-3.55	0.99
<b>Temporal Interno</b>	61.77	60.47	0.51	1.29	1.98	-2.75	5.34
<b>Superior Externo</b>	52.58	52.78	0.92	-0.19	2.05	-4.39	4
<b>Inferior externo</b>	60.08	61.42	0.60	-1.34	2.58	-6.62	3.93
<b>Nasal Externo</b>	55.38	58.74	0.01	-3.35	1.28	-5.98	-0.72
<b>Temporal externo</b>	65.69	60.89	0.15	4.79	3.26	-1.86	11.46
<b>Anillo Interno</b>	59.28	59.53	0.84	-0.25	1.23	-2.78	2.27
<b>Anillo Externo</b>	58.35	58.27	0.96	0.07	1.70	-3.41	3.56

Tabla 9: Comparación de la media del GEC en los diferentes sectores a los 6 meses del LASIK miópico entre grupo A con  $EE < -2.81 D$  y grupo B con  $EE < 2.81 D$  (mediana).

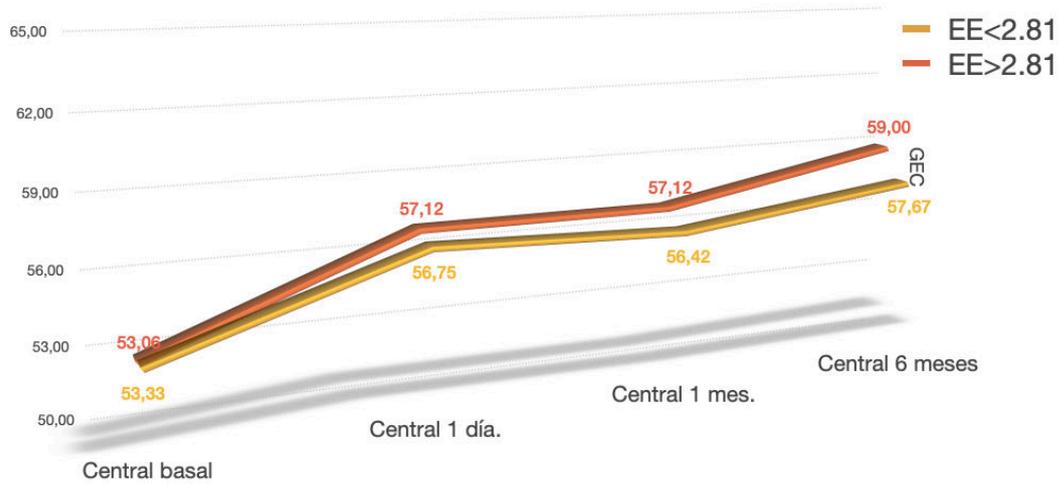


Figura 50: Evolución de los valores medios de GEC en sector central según la mediana. Naranja: grupo  $EE > 2.81$  D; amarillo grupo  $EE < 2.81$  D.

### Predictores de espesor epitelial corneal después de LASIK:

Se realizó un análisis multivariante para buscar posibles correlaciones entre el GEC final y los parámetros clínicos. Ninguna de las variables estudiadas, incluyendo edad, sexo, PIO, ojo, EE, paquimetría, queratometría promedio y asfericidad se correlacionaron con el GEC final (Tabla 10).

	Coeficiente Estandarizado	B	Error estándar	Beta estandarizado	P valor
Edad	-0.07		0.36	-0.10	0.84
Género	-2.52		3.66	-0.25	0.50
EE	-1.69		0.95	-0.57	0.11
Paquimetría	0.007		0.05	0.04	0.89
Promedio de K	-1.46		1.30	-0.49	0.28
Asfericidad	49.33		44.51	0.56	0.29

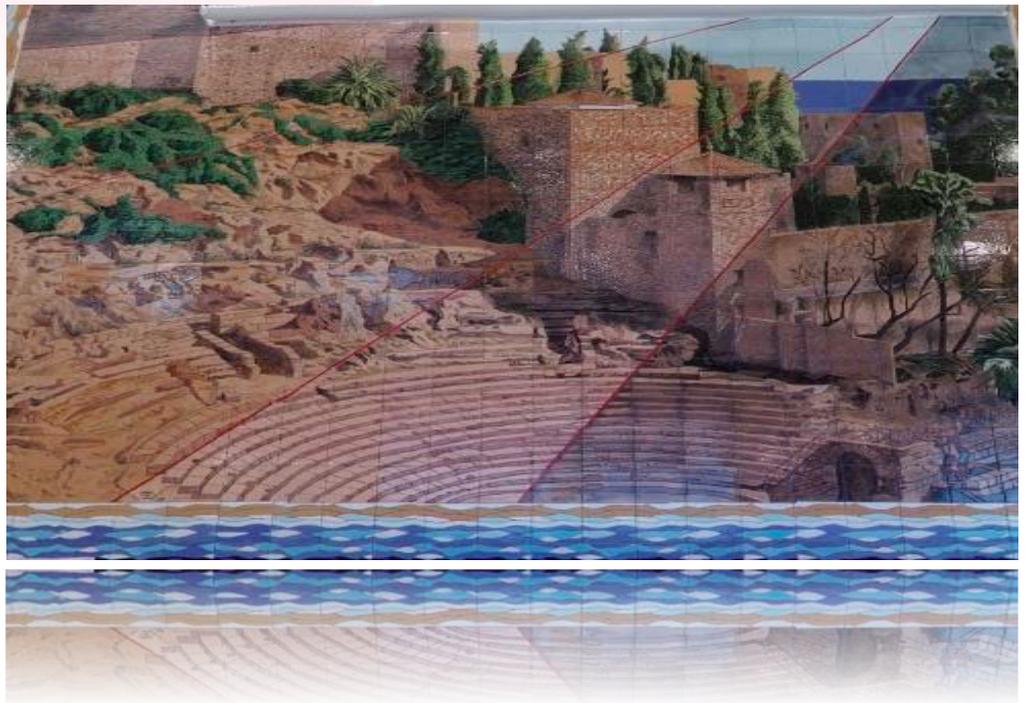
Tabla 10: Análisis de regresión múltiple GEC y variables edad, género, paquimetría, promedio de K y asfericidad.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# 8. Discusión



## 8. Discusión:



En el presente estudio, encontramos que el GEC medido por OCT-SA combinado con disco de Plácido, se vuelve más grueso después de la cirugía LASIK, independientemente de las variables de polo anterior y parámetros clínicos analizados. Todos los sectores de GEC aumentaron, alcanzando el máximo grosor el primer día tras la cirugía, a excepción del valor central de GEC, que alcanzó valores máximos a los 6 meses. Los valores de GEC engruesan de forma centrípeta de forma que alcanzaron mayores valores en el centro y en el anillo interno que en el anillo periférico. Estos resultados coinciden con el área donde hay una mayor ablación en la cirugía de LASIK miópico (hasta 6.5 mm centrales de zona óptica). La cantidad y el perfil de los cambios GEC en el presente trabajo fueron independientes del grado de miopía tratada.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que demuestra cambios de GEC después de LASIK miope usando un nuevo aparato que incorpora OCT-SA combinado con un dispositivo de disco Plácido (MS-39). En investigaciones previas, las medidas de GEC se obtuvieron mediante microscopía confocal<sup>85</sup>, ultrasonido de muy alta frecuencia (US-MAF)<sup>79</sup> y dispositivos OCT-SA.<sup>86-91</sup> La combinación de OCT-SA y anillo de Plácido parece mejorar la precisión y la repetibilidad a la hora de evaluar simultáneamente en un mismo punto topográfico la curvatura anterior y el grosor epitelial corneal, teniendo en cuenta además que ambos parámetros son modificados tras el LASIK. Esto adquiere mayor importancia siguiendo la línea de estudios recientes que demuestran la influencia del perfil epitelial en los resultados refractivos post LASIK.<sup>81</sup>

En comparación con US-MAF y la microscopía confocal, la OCT-SA es una técnica no invasiva que no requiere contacto para generar mapas de GEC. Estudios previos del GEC empleando microscopía confocal muestran que el número de puntos analizados es limitado y que requiere la repetición de las

medidas debido a la alta sensibilidad a artefactos por movimiento.<sup>85,92</sup> En el caso de US-MAF, debido a la imposibilidad del ultrasonido de pasar a través del aire, la técnica requiere un medio de inmersión.<sup>72</sup> Debido a que ambas técnicas requieren contacto corneal y al mayor tiempo requerido en la medición en el caso de la microscopia confocal, no se usan de forma rutinaria en el estudio de GEC previo al LASIK.<sup>92</sup> Asimismo, estudios recientes muestran alta concordancia entre US-MAF y OCT-SA con los correspondientes ajustes por fuentes de error en sus respectivas medidas (diferencia estimada de tan solo 2,5  $\mu\text{m}$ ).<sup>72</sup> Recientemente se ha demostrado una alta repetibilidad de mediciones automáticas de GEC en ojos sanos, post-cirugía refractiva y con diagnóstico de queratocono utilizando el dispositivo MS-39.<sup>28,43,98</sup>

Las medidas centrales de GEC en ojos vírgenes descritas en este trabajo son similares a las de investigaciones anteriores que utilizan OCT-SA. Los valores más gruesos se obtienen en sectores inferiores y nasales mientras que los más delgados se encuentran en sectores superiores.<sup>93,90</sup> Según estudios previos el perfil epitelial tiene una imagen en espejo entre ambos ojos.<sup>79</sup> Tal y como se ha descrito, el epitelio es más grueso en sector nasal e inferior que en el temporal y superior. Esto parece deberse a las fuerzas que se producen durante el parpadeo. Se ha de tener en cuenta que el epitelio corneal mantiene siempre la misma forma a pesar de tener una tasa de renovación completa cada 5-7 días.<sup>10</sup> Para ello debe mantener una fuerza de crecimiento hacia la superficie ocular que va en dirección contraria al parpadeo y las 8 horas de sueño diarias. Esas dos fuerzas tienen que ser iguales (según tercera ley de Newton para sistemas en equilibrio) para que el epitelio sea constante en forma y curvatura. Sabemos que esto es así porque la refracción es estable a lo largo del tiempo a pesar de haber un recambio constante en esta capa.<sup>94</sup>

Este concepto se ilustra si reemplazamos el párpado por una lente de contacto rígida como sucede en las técnicas de ortoqueratología.<sup>95</sup> Al realizar en este caso un mapa diferencial epitelial comparando el basal respecto al obtenido durante el tratamiento se muestra adelgazamiento epitelial en el centro donde

ejerce mayor presión la lente y también engrosamiento periférico (provocando corrección miópica según la ley de Barraquer).<sup>96</sup> Esta técnica tiene indicación en correcciones miópicas bajas, ya que hay un límite hasta donde el perfil epitelial puede corregir la refracción del paciente.

En palabras del propio Reinstein, el párpado es la plantilla contra cual el epitelio llena el espacio definido por la forma del estroma.<sup>94</sup> Sabemos que en la cirugía refractiva se modifica dicha forma y se genera una respuesta epitelial compensatoria. Dicha respuesta puede ser inducida por:

-En primer lugar, la extracción de un volumen de estroma corneal como en el caso de la cirugía refractiva corneal tipo LASIK. Sabemos que existe una remodelación epitelial que intenta compensar esa pérdida de tejido estromal para restablecer una superficie óptica simétrica lisa.<sup>97</sup>

-En segundo lugar, el epitelio también responde de forma compensatoria a cambios de curvatura.<sup>98</sup> Se han comprobado cambios en el perfil epitelial en queratotomías radiales, donde no existe ablación de tejido estromal, pero sí modificaciones en la curvatura.<sup>98</sup> En estos casos el epitelio engruesa en el centro que es la zona donde se aplanan la córnea y adelgaza en la periferia que se corresponde con la zona de la córnea que aumenta su curvatura. Otro ejemplo de la respuesta epitelial a los cambios de la curvatura corneal son los anillos intracorneales tipo Intacs para corrección de miopía.<sup>99</sup> De hecho en estos casos la respuesta del epitelio es asimétrica, generando un engrosamiento mayor del mismo en el eje de implantación del anillo. Esta diferente respuesta del perfil epitelial induce un astigmatismo por aplanamiento diferencial entre eje horizontal y vertical del GEC.

-En tercer lugar, el cambio epitelial se relaciona con la tasa de cambio de curvatura. Esto ha sido previamente demostrado al comparar la remodelación epitelial según el diámetro de la zona óptica empleada.<sup>100,101</sup> Las zonas ópticas mayores tienen menor tasa de cambio de curvatura al ser más

gradual la zona de transición. En estos casos la tasa de compensación epitelial es menor que si se emplean zonas ópticas de menor tamaño.<sup>100,101</sup>

A pesar de que no hay manipulación quirúrgica de la capa epitelial, los cambios después de LASIK están bien documentados.<sup>11,71,77,87,102</sup> La evolución de los cambios refractivos después del LASIK, teniendo en cuenta que el estroma permanece transparente desde el inicio, sugieren que los cambios morfológicos en el epitelio tienen un papel importante en la regresión postoperatoria. A pesar de ser un contribuyente menor al espesor corneal total en comparación con el estroma, el epitelio desempeña un papel clave cuando se usa el tratamiento de frente de onda corneal donde cantidades muy pequeñas de ablación intentan corregir aberraciones de orden superior.<sup>103</sup>

Usando US-MAF, Reinstein y sus colaboradores describieron el cambio epitelial acontecido después del LASIK miope, que tiende a ser más grueso de forma centrípeta alcanzando valores menores en sectores periféricos.<sup>11</sup>

En el presente estudio, el grosor epitelial promedio fue significativamente más grueso 24 horas después del LASIK (16.66  $\mu\text{m}$  y 10.79  $\mu\text{m}$  más grueso que inicialmente en el anillo externo e interno respectivamente). Un mes después de LASIK, el engrosamiento del epitelio tendió a retroceder (8,12  $\mu\text{m}$  y 7,21  $\mu\text{m}$  más grueso en el anillo externo e interno respectivamente en comparación con los valores basales). Finalmente, a los seis meses de seguimiento, el engrosamiento fue mayor en el anillo interno respecto al externo, lo que coincide con otras publicaciones previas<sup>71,11</sup>(4,17  $\mu\text{m}$  y 6,13  $\mu\text{m}$  de grosor en el anillo externo e interno respectivamente en comparación con valores basales). Por el contrario, observamos un aumento progresivo a lo largo del tiempo en el sector de los 3 mm centrales (engrosamiento de 3,65  $\mu\text{m}$ , 3,58  $\mu\text{m}$  y 5,49  $\mu\text{m}$  en comparación con valores iniciales en un día, un mes y seis meses tras la intervención) sin regresión de los mismos, lo cual también ha sido previamente descrito.<sup>71</sup> Aunque el número de sectores medidos difiere entre las máquinas AS-OCT dificultando comparaciones precisas, el presente trabajo describió un GEC más delgado en

los sectores periféricos en comparación con las áreas del anillo central e interno, similar a los estudios previos.<sup>87,88</sup>

A pesar de que el epitelio corneal es una capa muy activa con alta tasa de renovación,<sup>10</sup> dicho proceso dura entre 5 y 7 días. Por tanto, el engrosamiento al día siguiente del LASIK no puede deberse solamente a hiperplasia epitelial. Algunos autores como Molainen et al. han sugerido que puede ser el resultado del proceso inflamatorio secundario a la cirugía.<sup>104</sup>

La modificación del perfil epitelial induce un cambio miope después de los procedimientos LASIK miopes también está bien descrito en la literatura.<sup>80,105,106</sup> Existen dos teorías el sobre la implicación del epitelio corneal en la regresión postoperatoria.

1. El epitelio intenta restaurar la forma original como describen Dierick y Misoten en su “modelo tensional” basado en el principio de inhibición de proliferación celular por contacto.<sup>68,107</sup> Según este modelo la “memoria interna del epitelio” activa la proliferación de las células basales para que la córnea recupere su curvatura original.

2. Un segundo modelo fue descrito por Sudi Patel que analizó los diferentes índices refractivos corneales en relación con la cirugía refractiva. Sabemos que el índice refractivo de la córnea no es uniforme en todas sus capas.<sup>80</sup> El poder dióptrico calculado del epitelio corneal es distinto al del estroma.<sup>12</sup> Estas variaciones en el índice refractivo en diferentes zonas de la córnea no afectan significativamente al poder dióptrico total de la misma, así que se puede asumir que en condiciones normales el epitelio corneal central es constante y no contribuye a la refracción ocular. Sin embargo, si el epitelio no es uniforme en su grosor y puede actuar como un lentículo e influir en la refracción. Esto ocurre tras el LASIK donde el epitelio induce cambios refractivos. Por tanto, puede influir en el resultado de la refracción final postoperatoria. De esta forma,

un pequeño cambio en el grosor del epitelio entre centro y periferia puede provocar un cambio dióptrico significativo. Esto explica hallazgos como el de cambios refractivos de 1 D por diferencias de 10  $\mu\text{m}$  entre GEC central y GEC periférico.<sup>80</sup>

En el presente estudio hay un rango considerable de error de refracción residual al mes después de LASIK. Los cambios en la refracción a lo largo del tiempo fueron estadísticamente significativos con una sobrecorrección inicial (media +0.26 D al mes postoperatorio) que regresó más tarde al objetivo (media de +0.01 D a los 6 meses postoperatorio). Aunque la remodelación epitelial puede explicar parte de estos cambios en función del mayor engrosamiento de los sectores centrales de GEC, los cofactores biomecánicos adicionales en el estroma también podrían influir en estos cambios refractivos descritos en la literatura.<sup>80,105,106</sup> En este sentido, no pudimos demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre el engrosamiento epitelial y el grado de miopía tratada, como ha sido descrito previamente por Reinstein.<sup>11</sup> Según sus hallazgos hay una respuesta compensatoria del epitelio mayor cuanto mayor es la corrección tratada. El epitelio cambiaría de forma proporcional al cambio estromal. Por tanto, cuanto mayor sea la miopía o hipermetropía tratada, habría un mayor engrosamiento epitelial.<sup>11,108,78</sup> Sin embargo, el cambio refractivo parece ser mayor en miopías de menor cuantía en los que hay un patrón lenticular más marcado por la mayor diferencia de GEC entre centro y periferia. El mayor engrosamiento en el centro da lugar a un patrón lenticular que actúa como lente positiva según las leyes de Barraquer. En cambio, en correcciones altas no se puede generar ese patrón lenticular. Esto último se debe a que el centro no puede engrosar más, siendo menor por tanto la diferencia con la periferia también engrosada. De esta forma habría menos diferencia en el GEC entre centro y periferia. Por lo tanto, según estas líneas de investigación parece que la respuesta compensatoria del epitelio tiene un límite. Se necesitan más estudios para establecer si la respuesta epitelial depende de la cantidad de miopía tratada y para poder cuantificar la influencia refractiva de los cambios en el perfil epitelial.

Nuestros resultados mostraron que había cambios en el epitelio corneal a los 6 meses desde la cirugía. Sin embargo, no analizaba si estos cambios persistían más allá de ese período. Aunque está descrito que los principales cambios de GEC ocurren durante el primer mes después de LASIK,<sup>77,87,103,108</sup> <sup>103</sup> posibles variaciones pueden ocurrir 6 meses después de la cirugía, como se ha demostrado por microscopía confocal.<sup>104</sup> Por esta razón se decidió realizar un segundo estudio retrospectivo para ver si los cambios persistían más allá del año del LASIK miópico.

Se incluyeron un total de 238 ojos de 119 pacientes: 186 ojos de 93 sujetos no intervenidos como controles y 52 ojos de 26 casos intervenidos de LASIK hace más de 1 año. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables edad, sexo, ojo, EE ni paquimetría previa a LASIK (Tabla 11).

Variable	Controles (n = 186)	Post-LASIK >1 año (n = 52)	P valor
Edad (años)	32.80±9.67	33.68±9.21	0.31
Sexo (hombre/mujer)	92/94	22/30	0.22
Refracción previa (EE, D)	-2.90±2.37	-4.26±1.92	0.36
Paquimetría previa (µm)	542.42±28.12	549.94±28.96	0.70
TCP (poder corneal total, D)	43.28±1.40	38.84±2.48	0.00

Tabla 11: Variables demográficas y de segmento anterior de grupo control y post LASIK>1 año.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los dos grupos (no operados y LASIK>1 año) en todos los sectores estudiados, así como en los anillos interno y externo siendo mayores todos los valores de GEC en los

pacientes intervenidos de LASIK >1 año. En la figura 51 se muestran los valores medios de grosor epitelial corneal (GEC) en los diferentes sectores de ambos grupos.



Figura 51: Medidas de grosor epitelial corneal (GEC) por sectores de grupo control y post LASIK mayor de 1 año. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en todos los sectores y anillos estudiados ( $p < 0.05$ ).

El valor medio de GEC del anillo interno en no intervenidos y LASIK >1 año fue de  $53.15 \pm 3.29 \mu\text{m}$  y  $58.97 \pm 3.58 \mu\text{m}$  respectivamente. El anillo externo obtuvo unos valores medios de  $53.66 \pm 3.48 \mu\text{m}$  y  $57.13 \pm 4.12 \mu\text{m}$  en no operados e intervenidos de LASIK >1 año respectivamente. En el grupo de LASIK >1 año los valores de GEC fueron mayores en anillo interno que externo.

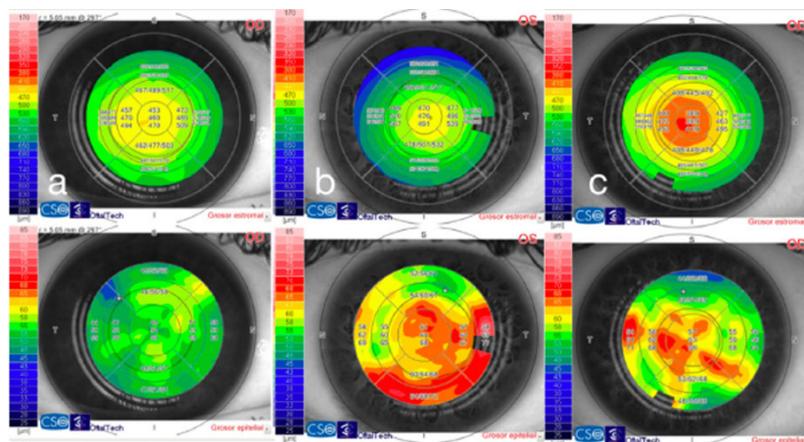


Figura 52: Mapas de grosor estromal (arriba) y epitelial (abajo) en paciente pre-LASIK (a), post-LASIK 1 año (b) y post-LASIK 10 años (c).

Se realizó un análisis multivariante para buscar posibles correlaciones entre el GE central final y otros parámetros clínicos. Las variables edad, sexo, ojo, paquimetría y refracción previa no estaban correlacionadas con el grosor epitelial final (todas las  $p > 0.05$ ). La única variable relacionada fue el tiempo transcurrido desde la intervención ( $p < 0.05$ ).

Por tanto, encontramos que el grosor epitelial corneal (GEC), medido mediante OCT-SA combinado con topografía mediante disco de Plácido es mayor en pacientes intervenidos de LASIK de al menos 1 año (figura 52), independientemente de la edad, sexo, equivalente esférico y dioptrías corregidas. Asimismo, los grosores adquirirían valores mayores conforme nos acercábamos al centro en el grupo de pacientes intervenidos de LASIK miópico, coincidiendo este engrosamiento con la zona de mayor ablación.

## *Limitaciones*

Deben abordarse algunas limitaciones de esta investigación:

En primer lugar, este estudio incluía medidas hasta 6 meses de seguimiento. Por ellos se realizó un segundo estudio para ver si el engrosamiento del GEC persistía más allá del año de seguimiento.

En segundo lugar, este trabajo solo incluye pacientes con LASIK miópico, lo que limita la posibilidad de encontrar diferentes patrones de crecimiento epitelial corneal dependiendo del área ablacionada, como sucede en LASIK hipermetrópico.<sup>78</sup> Son necesarios más estudios comparativos de la repuesta epitelial según el patrón de ablación empleado.

Por último, aunque se han excluido del análisis las mediciones de baja calidad, existe la posibilidad de que los artefactos de lágrimas, párpados o del propio flap puedan tener valores alterados. En particular, este hecho puede ser cierto para

los valores periféricos que se han descrito como más propensos a ser medidos erróneamente y menos reproducibles.<sup>72</sup> Los estudios de reproducibilidad de la medida del GEC hasta la fecha con MS-39 incluyen los 6 mm centrales. En este sentido serían necesarios más estudios que amplíen el diámetro incluido hasta los 8 mm. En un estudio reciente se ha visto que este sector periférico es el que obtiene menores valores de reproducibilidad.<sup>78</sup>

## *Perspectivas*

Finalmente, este estudio demuestra que OCT-SA combinado con anillo de Plácido es capaz de evaluar de manera objetiva, precisa y no invasiva el efecto de LASIK en el grosor del epitelio corneal con el tiempo. El GEC se vuelve más grueso al día siguiente del LASIK y se mantiene más grueso a los 6 meses de seguimiento. Estos cambios de GEC persisten más allá del año de la cirugía LASIK. Estas modificaciones en el perfil epitelial deben tenerse en cuenta antes de planificar esta cirugía.

La medida del GEC tiene una gran proyección de cara al futuro en la cirugía refractiva. Asimismo, la medida exacta del epitelio permitiría una ablación más customizada en función del GEC en diferentes sectores.<sup>109</sup> Esto es clave en procedimientos refractivos que se han incorporado en los últimos años como la trans-PRK.<sup>110</sup> Actualmente hay estudios en desarrollo para la implementación de queratectomías fototerapéuticas basadas en la medida del GEC y la predicción de la respuesta del mismo (Optical PTK) para aumentar la precisión de la ablación en córneas irregulares donde se ha demostrado que el perfil de GEC no es uniforme.<sup>97</sup>

El presente trabajo muestra la importancia del estudio del epitelio corneal en la clínica diaria, así como en la mejora de la precisión de los resultados en cirugía refractiva. Sin embargo, hemos de tener presente que los mapas epiteliales de

este trabajo están basados en 25 cortes radiales de la circunferencia corneal. Esto nos permite un conocimiento parcial del “verdadero” mapa epitelial. Serán necesarios nuevos dispositivos con mayor número de cortes para la obtención de mapas reales del epitelio corneal de forma sistemática y sin contacto en grupos extensos de individuos. Esta medida más real y masiva permitirá una mayor comprensión de los cambios acontecidos en el epitelio, así como de las implicaciones de los mismos en nuestro día a día.



# 9. Conclusiones



## 9. Conclusiones



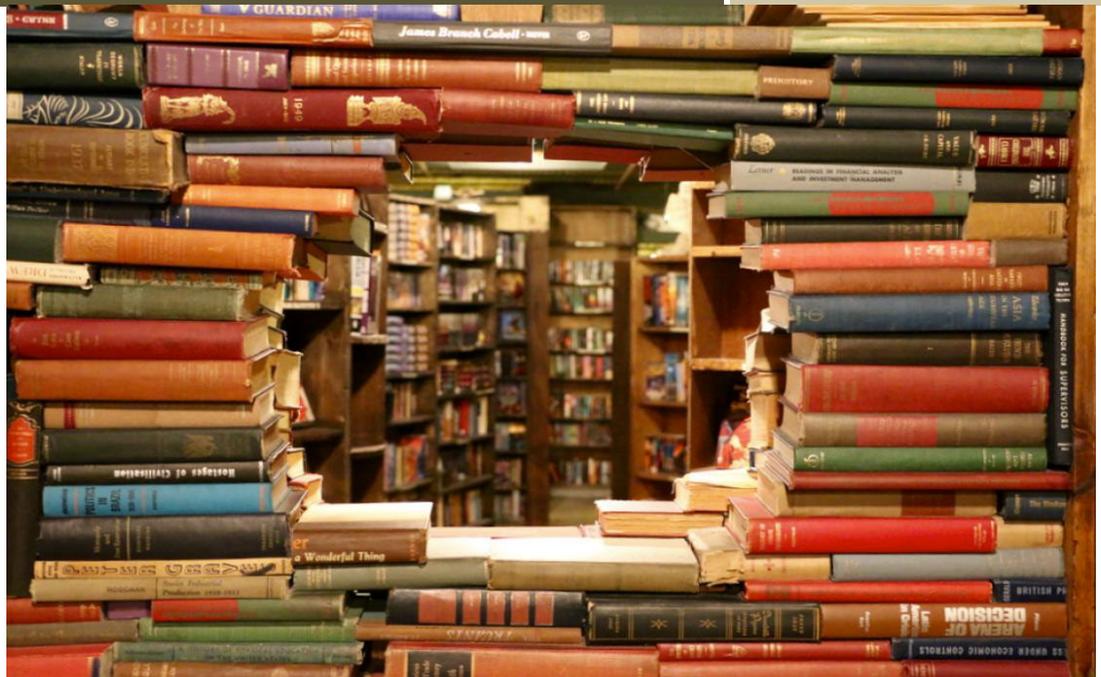
- I. La OCT-SA con disco de Plácido es un dispositivo útil y fiable para el análisis cuantitativo de múltiples variables de interés clínico.
- II. La OCT-SA es capaz de obtener imágenes de alta resolución que permiten la medición objetiva, fiable y reproducible del epitelio corneal.
- III. La región más delgada de GEC en sujetos sanos fue la superoexterna mientras que la región más gruesa fue la nasal e inferior externas.
- IV. El GEC tras LASIK miópico aumenta en todos los sectores (central, anillo interno y anillo externo) a los seis meses de seguimiento respecto a la visita basal.
- V. En todos los sectores y anillos, excepto el valor central, los valores más altos de GEC se alcanzaron un día después de la cirugía con una disminución en sus valores al cabo de 1 y 6 meses de seguimiento.
- VI. El sector central y el anillo interno cambiaron más que el anillo externo. Los valores finales de GEC del anillo interno fueron mayores que las del anillo externo.
- VII. El valor más grueso de GEC a los seis meses después de LASIK fue el temporal externo mientras que el más delgado fue el sector superior externo. Los sectores que más cambiaron fueron el temporal externo e interno y la región que menos cambió fue la nasal externa.

- VIII. Hay cambios significativos en la refracción (miopización) entre la visita del mes y la de los 6 meses.
- IX. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los cambios en el GEC según el equivalente esférico previo a la cirugía.
- X. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre el GEC final y otros parámetros clínicos y de segmento anterior.





# 10. Bibliografía



# 10. Bibliografía



1. Fricke TR, Holden BA, Wilson DA, Schlenther G, Naidoo KS, Resnikoff S, Frick KD. Global cost of correcting vision impairment from uncorrected refractive error. *Bull World Health Organ.* 2012;90(10):728-38.
2. Lou L, Yao C, Jin Y, Perez V, Ye J. Global Patterns in Health Burden of Uncorrected Refractive Error. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(14):6271-77.
3. Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. *Lancet.* 2012;379(9827):1739-48.
4. Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology.* 2016;123(5):1036-42.
5. Pepose JS, Ubels JL. The cornea. In: Hart WM Jr, editor. *Adler's physiology of the eye.* Ed.9. St. Louis: Mosby Year Book; 1992. p. 29-70.
6. Hogan MJ, Alvarado JA. *Histology of the Human Eye: an atlas and textbook.* Philadelphia: Saunders;1971.
7. Watanabe H, Fabricant M, Tisdale AS, Spurr-Michaud SJ, Lindberg K, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia produce a mucin-like glycoprotein for the apical surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(2):337-44
8. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS. Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28(2):212-20.

9. Kruse FE. Stem cells and corneal epithelial regeneration. *Eye (Lond)*. 1994;8 (Pt 2):170-83.
10. Hanna C, Bicknell DS, O'Brien JE. Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol*. 1961;65:695-8.
11. Epithelial thickness profile changes induced by myopic LASIK as measured by Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg*. 2009;25(5):444-50.
12. Patel S, Marshall J, Fitzke FW 3rd. Refractive index of the human corneal epithelium and stroma. *J Refract Surg*. 1995;11(2):100-5.
13. Simon G, Ren Q, Kervick GN, Parel JM. Optics of the corneal epithelium. *Refract Corneal Surg*. 1993;9(1):42-50.
14. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(8):2244-58.
15. Costa RA, Skaf M, Melo LA Jr, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, Huang D, Wojtkowski M. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(3):325-53.
16. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85.
17. Abib FC, Barreto Junior J. Behavior of corneal endothelial density over a lifetime. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(10):1574-8.
18. Bourne WM, Kaufman HE. Specular microscopy of human corneal endothelium in vivo. *Am J Ophthalmol*. 1976;81(3):319-23.

19. Joyce NC. Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(3):359-89.
20. Seitz B, Behrens A, Langenbacher A. Corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol.* 1997;8(4):8-24.
21. Belin MW, Khachikian SS. An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed - a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(1):14-29.
22. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(12):1426-35.
23. Martin R. Cornea and anterior eye assessment with placido-disc keratometry, slit scanning evaluation topography and scheimpflug imaging tomography. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(3):360-366.
24. Neuhann TH. Pentacam: System's Overview: Understanding its Benefits. [Internet]. Munich, Germany. [actualizado 7 Nov 2013; citado 20 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.oculus.de/es/prensa-nacional/nota-de-prensa/pentacam-system-s-overview-understanding-its-benefits/>
25. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *Br J Ophthalmol.* 2007;91(4):551-7.
26. Savini G, Schiano-Lomoriello D, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements by a new anterior segment optical coherence tomographer combined with Placido topography and agreement with 2 Scheimpflug cameras. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(4):471-78.

27. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(1):45-88.
28. Popescu DP, Choo-Smith LP, Flueraru C, Mao Y, Chang S, Disano J, Sherif S, Sowa MG. Optical coherence tomography: fundamental principles, instrumental designs and biomedical applications. *Biophys Rev.* 2011;3(3):155.
29. van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26(1):57-77.
30. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, Puliavito CA, Fujimoto JG. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1994 112(12):1584-9.
31. Fan R, Chan TC, Prakash G, Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46(2):133-46.
32. Radhakrishnan S, Goldsmith J, Huang D, Westphal V, Dueker DK, Rollins AM, Izatt JA, Smith SD. Comparison of optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for detection of narrow anterior chamber angles. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(8):1053-9.
33. Goldsmith JA, Li Y, Chalita MR, Westphal V, Patil CA, Rollins AM, Izatt JA, Huang D. Anterior chamber width measurement by high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2005;112(2):238-44.
34. Ramos JL, Li Y, Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography - a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(1):81-9.

35. Bille JF, editor. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554058/?report=reader#\\_pubdet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554058/?report=reader#_pubdet)
36. Venkateswaran N, Galor A, Wang J, Karp CL. Optical coherence tomography for ocular surface and corneal diseases: a review. *Eye Vis (Lond)*. 2018;12;5:13.
37. Schiano-Lomoriello D, Bono V, Abicca I, Savini G. Repeatability of anterior segment measurements by optical coherence tomography combined with Placido disk corneal topography in eyes with keratoconus. *Sci Rep*. 2020;24;10(1):1124.
38. Donders FC, Moore WD. On the Anomalies of Accommodation and Refraction of the Eye. London: Hatton. New Sydenham Society; 1864.
39. Schiøtz HA. Ein fall von hochgradigem hornhautastigmatismus nach staarextraction: besserung auf operativem Wege. *Archiv für Augenheilkunde* 1885; 15: 179–81.
40. Sato T. Crosswise incisions of Descemet's membrane for the treatment of advanced keratoconus. *Acta Soc Ophthalmol (Jpn)*. 1942;46:469-70.
41. Durnev VV. Characteristics of surgical correction of myopia after 16 and 32 peripheral anterior radial non-perforating incisions. *Surgery of anomalies in ocular refraction*. Moscow: The Moscow Research Institute of Ocular Microsurgery, 1981;33–5.
42. McAlinden C. Corneal refractive surgery: past to present. *Clin Exp Optom*. 2012;95(4):386-98.
43. Barraquer JL. Queratoplastía Refractiva. Estudios e informaciones

Oftalmológicas. 1949;2:10-30.

44. Barraquer JL. Queratomileusis Para La Corrección De La Miopía. Arch Soc Am Oftalmol Optom 1964;5:27-48.

45. Ruiz LA, Rowsey JJ. In situ keratomileusis. Invest Ophtalmol Vis Sci 1988;29(suppl.):392.

46. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. The history of LASIK. J Refract Surg. 2012 Apr;28(4):291-8.

47. Ruiz LA, Rowsey JJ. In-situ keratomileusis with a hinged flap. Presented at: American-European Congress of Ophthalmic Surgery Dulaney Winter Meeting; February 21-24, 1989; Aspen, CO.

48. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. Am J Ophthalmol. 1983;96(6):710-5.

49. Taboada J, Mikesell GW Jr, Reed RD. Response of the corneal epithelium to KrF excimer laser pulses. Health Phys. 1981;40(5):677-83.

50. Marshall J, Trokel S, Rothery S, Schubert H. An ultrastructural study of corneal incisions induced by an excimer laser at 193 nm. Ophthalmology. 1985;92(6):749-58.

51. Krueger RR, Rabinowitz YS, Binder PS. The 25th anniversary of excimer lasers in refractive surgery: historical review. J Refract Surg. 2010;26(10):749-60.

52. Marshall J, Trokel S, Rothery S, Krueger RR. Photoablative reprofiling of the cornea using an excimer laser: Photorefractive keratectomy. Lasers Ophthalmol. 1986;1:21-48.

53. Lawless M, Hodge C. LASIK. *Int Ophthalmol Clin*. 2013;53(1):111-28.
54. Kim TI, Alió Del Barrio JL, Wilkins M, Cochener B, Ang M. Refractive surgery. *Lancet*. 2019. 18;393(10185):2085-98.
55. Hersh PS, Brint SF, Maloney RK, Durrie DS, Gordon M, Michelson MA, Thompson VM, Berkeley RB, Schein OD, Steinert RF. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia. A randomized prospective study. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1512-22.
56. Sugar A, Rapuano CJ, Culbertson WW, Huang D, Varley GA, Agapitos PJ et al. Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002;109(1):175-87.
57. Chan C, Ang M, Saad A, Chua D, Mejia M, Lim L, Gatinel D. Validation of an Objective Scoring System for Forme Fruste Keratoconus Detection and Post-LASIK Ectasia Risk Assessment in Asian Eyes. *Cornea*. 2015;34(9):996-1004.
58. Ostadian F, Farrahi F, Mahdian Rad A. Comparison of Corneal Epithelial Thickness Map Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Healthy, Subclinical and Early Keratoconus Subjects. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2019;8(2):85-91.
59. Sridhar MS, Rao SK, Vajpayee RB, Aasuri MK, Hannush S, Sinha R. Complications of laser-in-situ-keratomileusis. *Indian J Ophthalmol*. 2002;50(4):265-82.
60. Bühren J, Pesudovs K, Martin T, Strenger A, Yoon G, Kohlen T. Comparison of optical quality metrics to predict subjective quality of vision after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(5):846-55.

61. Huang D, Arif M. Spot size and quality of scanning laser correction of higher-order wavefront aberrations. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(3):407-16.
62. Bueeler M, Mrochen M. Simulation of eye-tracker latency, spot size, and ablation pulse depth on the correction of higher order wavefront aberrations with scanning spot laser systems. *J Refract Surg.* 2005;21(1):28-36.
63. Myrowitz EH, Chuck RS. A comparison of wavefront-optimized and wavefront-guided ablations. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(4):247-50.
64. Stonecipher K, Ignacio TS, Stonecipher M. Advances in refractive surgery: microkeratome and femtosecond laser flap creation in relation to safety, efficacy, predictability, and biomechanical stability. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(4):368-72.
65. Ahn H, Kim JK, Kim CK, Han GH, Seo KY, Kim EK, Kim TI. Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 3 femtosecond lasers and a microkeratome. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(2):349-57.
66. Sandoval HP, Donnenfeld ED, Kohnen T, Lindstrom RL, Potvin R, Tremblay DM, Solomon KD. Modern laser in situ keratomileusis outcomes. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(8):1224-34.
67. Vogt A. *Textbook and Atlas of Slit Lamp Microscopy of the Living Eye.* Bonn, Germany: Wayenborgh Editions; 1981.
68. Huang D, Tang M, Shekhar R. Mathematical model of corneal surface smoothing after laser refractive surgery. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(3):267-78.
69. Holden BA, Payor S, Mertz GW. Changes in thickness in the corneal layers. *Am J Optom Physiol Opt.* 1979;56(suppl):821.

70. Reinstein DZ, Silverman RH, Trokel SL, Coleman DJ. Corneal pachymetric topography. *Ophthalmology*. 1994;101(3):432-8.
71. Reinstein DZ, Silverman RH, Raevsky T, Simoni GJ, Lloyd HO, Najafi DJ, et al. Arc-scanning very high-frequency digital ultrasound for 3D pachymetric mapping of the corneal epithelium and stroma in laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001;17(1):4.
72. Reinstein DZ, Yap TE, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH. Comparison of Corneal Epithelial Thickness Measurement Between Fourier-Domain OCT and Very High-Frequency Digital Ultrasound. *J Refract Surg*. 2015;31(7):438-45.
73. Li Y, Tan O, Brass R, Weiss JL, Huang D. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2425-33.
74. Azartash K, Kwan J, Paugh JR, Nguyen AL, Jester JV, Gratton E. Pre-corneal tear film thickness in humans measured with a novel technique. *Mol Vis*. 2011;22;17:756-67.
75. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(7):604-10.
76. Rocha KM, Perez-Straziota CE, Stulting RD, Randleman JB. SD-OCT analysis of regional epithelial thickness profiles in keratoconus, postoperative corneal ectasia, and normal eyes. *J Refract Surg*. 2013;29(4):234.
77. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Change in epithelial thickness profile 24 hours and longitudinally for 1 year after myopic LASIK: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg*. 2012;28(3):195-201.

78. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness after hyperopic LASIK: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2010;26(8):555-64.
79. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2008;24(6):571-81.
80. Lohmann CP, Güell JL. Regression after LASIK for the treatment of myopia: the role of the corneal epithelium. *Semin Ophthalmol.* 1998;13(2):79-82.
81. Cho Y, Hieda O, Wakimasu K, Yamamura K, Yamasaki T, Nakamura Y, Sotozono C, Kinoshita S. Multiple Linear Regression Analysis of the Impact of Corneal Epithelial Thickness on Refractive Error Post Corneal Refractive Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2019;207:326-32.
82. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens.* 2007;33(6):265-71.
83. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539-74.
84. Newcombe RG, Duff GR. Eyes or patients? Traps for the unwary in the statistical analysis of ophthalmological studies. *Br J Ophthalmol.* 1987;71(9):645-6.
85. Li HF, Petroll WM, Møller-Pedersen T, Maurer JK, Cavanagh HD, Jester JV. Epithelial and corneal thickness measurements by in vivo confocal microscopy through focusing (CMTF). *Curr Eye Res.* 1997 Mar;16(3):214-21.

86. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. In vivo three-dimensional corneal epithelium imaging in normal eyes by anterior-segment optical coherence tomography: a clinical reference study. *Cornea*. 2013;32(11):1493-8.
87. Wang J, Thomas J, Cox I, Rollins A. Noncontact measurements of central corneal epithelial and flap thickness after laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(6):1812-6.
88. Ma XJ, Wang L, Koch DD. Repeatability of corneal epithelial thickness measurements using Fourier-domain optical coherence tomography in normal and post-LASIK eyes. *Cornea*. 2013;32(12):1544-8.
89. Wasielica-Poslednik J, Lisch W, Bell K, Weyer V, Pfeiffer N, Gericke A. Reproducibility and Daytime-Dependent Changes of Corneal Epithelial Thickness and Whole Corneal Thickness Measured With Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *Cornea*. 2016;35(3):342-9.
90. Kim BJ, Ryu IH, Kim SW. Age-related differences in corneal epithelial thickness measurements with anterior segment optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60(5):357-64.
91. Hashmani N, Hashmani S, Saad CM. Wide Corneal Epithelial Mapping Using an Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(3):1652-58.
92. Tang M, Li Y, Huang D. Corneal Epithelial Remodeling after LASIK Measured by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *J Ophthalmol*. 2015;2015:860313.
93. Wu Y, Wang Y. Detailed Distribution of Corneal Epithelial Thickness and Correlated Characteristics Measured with SD-OCT in Myopic Eyes. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1018321.

94. Oftalmo University [Internet]. Todo lo que siempre quisiste saber sobre el Epitelio (y no sabías que querías saberlo!) Dan Z Reinstein. [Actualizado abril 2020; citado Mayo 2020 ]. Disponible en: <https://oftalmouniversity.com/epitelio-dan-reinstein/>
95. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, Couch D, Bloom B. Epithelial, stromal, and corneal pachymetry changes during orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2009 Aug;86(8):1006-14.
96. Barraquer JI. Conducta de la córnea frente a los cambios de espesor. *Arch Soc Am Oftal Optom.* 1964;5:81-87.
97. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Refractive and topographic errors in topography-guided ablation produced by epithelial compensation predicted by 3D Artemis VHF digital ultrasound stromal and epithelial thickness mapping. *J Refract Surg.* 2012;28(9):657-63.
98. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Epithelial thickness up to 26 years after radial keratotomy: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2011;27(8):618-24.
99. Reinstein DZ, Srivannaboon S, Holland SP. Epithelial and stromal changes induced by intacs examined by three-dimensional very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2001;17(3):310-8
100. O'Brart DP, Corbett MC, Verma S, Heacock G, Oliver KM, Lohmann CP, Kerr Muir MG, Marshall J. Effects of ablation diameter, depth, and edge contour on the outcome of photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 1996;12(1):50-60.

101. O'Brart DP, Gartry DS, Lohmann CP, Muir MG, Marshall J. Excimer laser photorefractive keratectomy for myopia: comparison of 4.00- and 5.00-millimeter ablation zones. *J Refract Corneal Surg.* 1994;10(2):87-94.
102. Mareichev AY. Relationship Between Central Epithelial Thickness and Central Corneal Thickness in Healthy Eyes and Eyes After Laser In Situ Keratomileusis. *Cornea.* 2018;37(8):1053-57.
103. Maltsev DS, Kudryashova EV, Kulikov AN, Mareichev AY. Relationship Between Central Epithelial Thickness and Central Corneal Thickness in Healthy Eyes and Eyes After Laser In Situ Keratomileusis. *Cornea.* 2018;37(8):1053-1057.
104. Moilanen JA, Holopainen JM, Vesaluoma MH, Tervo TM. Corneal recovery after lasik for high myopia: a 2-year prospective confocal microscopic study. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(10):1397-402.
105. Pan Q, Gu YS, Wang J, Sheng Y, Du CX, Huang ZM, Xin SH. Differences between regressive eyes and non-regressive eyes after LASIK for myopia in the time course of corneal changes assessed with the Orbscan. *Ophthalmologica.* 2004;218(2):96-101.
106. Chayet AS, Assil KK, Montes M, Espinosa-Lagana M, Castellanos A, Tsioulis G. Regression and its mechanisms after laser in situ keratomileusis in moderate and high myopia. *Ophthalmology.* 1998;105(7):1194-9.
107. Dierick HG, Missotten L. Is the corneal contour influenced by a tension in the superficial epithelial cells? A new hypothesis. *Refract Corneal Surg.* 1992;8(1):54-9.

108. Ivarsen A, Fledelius W, Hjortdal JØ. Three-year changes in epithelial and stromal thickness after PRK or LASIK for high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2061-6.
109. Adib-Moghaddam S, Soleyman-Jahi S, Sanjari Moghaddam A, Hoorshad N, Tefagh G, Haydar AA, Razi-Khoshroshahi M, Arba Mosquera S. Efficacy and safety of transepithelial photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(10):1267-79.
110. Hou J, Wang Y, Lei Y, Zheng X, Zhang Y. Corneal Epithelial Remodeling and Its Effect on Corneal Asphericity after Transepithelial Photorefractive Keratectomy for Myopia. *J Ophthalmol.* 2016;2016:8582362.

# 11. Publicación aval y secundarias

## Original Article

### Evolution of corneal epithelial remodeling after myopic laser *in situ* keratomileusis surgery measured by anterior segment optical coherence tomography combined with Placido disk

José Díaz-Bernal<sup>1,2</sup>, Ignacio García-Basterra<sup>1,3</sup>, José Mora-Castilla<sup>4</sup>, Annie Nguyen<sup>5</sup>, Yolanda Fernández-Barrientos<sup>1</sup>, Antonio M Guerrero<sup>2,4</sup>

**Purpose:** To investigate patterns of short- and long-term variations in corneal epithelial thickness (CET) after myopic laser *in situ* keratomileusis (LASIK) using anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) combined with Placido disk-based topography. **Methods:** In this retrospective study, 36 subjects (72 eyes) who underwent LASIK myopic surgery and 53 healthy subjects (106 eyes) who served as controls were enrolled. AS-OCT (MS-39) was performed in all patients before, 1 day, 1 month, and 6 months after surgery. Statistical analysis was performed to analyze CET changes over time after LASIK and to detect patterns of definitive CET remodeling compared to healthy subjects. Multivariate analysis was performed to look for possible predictors of final CET. **Results:** There was no statistically significant difference between groups in terms of demographic and anterior segment parameters (all  $P > 0.05$ ). After LASIK, all sectors and rings got thicker over time (1.62–8.32  $\mu\text{m}$ ;  $P < 0.01$ ). Except for the central sector, all areas achieved the thickest CET value one day after surgery with a progressive epithelial thinning between 1 and 6 months of follow-up. Changes on CET occurred independently of the grade of myopia before LASIK or final refraction ( $P > 0.05$ ). None of the clinical variables studied, including diopters corrected, were found to be correlated with final CET ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Independent of anterior segment parameters and diopters corrected, CET becomes thicker after LASIK surgery. Central and inner ring sectors thicken more than those more peripheral. CET remodeling after myopic LASIK should be taken into consideration when planning refractive surgery.

**Key words:** Corneal epithelium, keratomileusis, laser *in situ*, myopia, optical coherence tomography, refractive surgeries procedures

Corneal epithelium plays a key role as a natural barrier and optical interface that conditions the refractive power of the eye. Recent advances in imaging, such as anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT), have allowed noninvasive and *in vivo* mapping of corneal epithelial thickness (CET) with excellent reproducibility and repeatability.<sup>[1-3]</sup> Besides, the development of new software and devices that include topographic analysis in OCT images has made the CET measurement easy, accurate, and accessible for every ophthalmologist. Clinicians must distinguish healthy from abnormal corneal epithelium as structural and functional changes may result from different corneal conditions such as dry eye, keratoconus, contact lens use or corneal refractive surgery.<sup>[4]</sup>

Corneal refractive surgeries have undergone an explosive expansion throughout the last decades.<sup>[5]</sup> The goal of these

procedures is to achieve emmetropia or the desired target refraction; thus, it is essential to know all the factors that may influence the accuracy of this surgery. The influence of epithelial profile in refraction has been documented, and variations in CET after corneal refractive procedures have been described.<sup>[6-10]</sup> Recent studies have also reported undercorrections after myopic LASIK due to higher thickening in central CET than in outer areas.<sup>[11]</sup> Therefore, changes in epithelial profile after refractive surgery need to be considered because these may result in unplanned refractive outcomes.

The purpose of this article is to investigate patterns of corneal epithelial remodeling after myopic LASIK surgery using AS-OCT combined with Placido disk-based topography. For that purpose, central and peripheral measurements of CET were studied before surgery and over 6 months of follow-up.

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, University Hospital Virgen de la Victoria Málaga, Spain, <sup>2</sup>Department of Radiology and Physical Medicine, Ophthalmology and Otorhinolaryngology, University of Málaga, Spain, <sup>3</sup>Universidad Internacional de La Rioja, Spain, <sup>4</sup>Antonio Moreno Eye Clinic, Málaga, Spain, <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, USC Roski Eye Institute, Keck School of Medicine, Los Angeles, California, USA

**Correspondence to:** Dr. Ignacio García-Basterra, Department of Ophthalmology, University Hospital Virgen de la Victoria, Campus Teatinos S/N Málaga, Spain. E-mail: ignaciobas@hotmail.com

Received: 06-Jan-2021  
Accepted: 28-Jul-2021

Revision: 06-Jun-2021  
Published: 26-Nov-2021

#### Access this article online

**Website:**  
[www.ijo.in](http://www.ijo.in)  
**DOI:**  
10.4103/ijo.IJO\_3820\_20

#### Quick Response Code:



This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

**For reprints contact:** WKHLRPMedknow\_reprints@wolterskluwer.com

**Cite this article as:** Díaz-Bernal J, García-Basterra I, Mora-Castilla J, Nguyen A, Fernández-Barrientos Y, Guerrero AM. Evolution of corneal epithelial remodeling after myopic laser *in situ* keratomileusis surgery measured by anterior segment optical coherence tomography combined with Placido disk. Indian J Ophthalmol 2021;69:3451-6.





# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



## Artículo original

# Grosor epitelial corneal un año después de la cirugía de LASIK miópico, medido mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior combinado con disco de Plácido



J. Díaz-Bernal<sup>a,\*</sup>, I. García-Basterra<sup>a</sup>, J. Mora-Castilla<sup>b</sup> y A. Moreno Guerrero<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup> Clínica Oftalmológica Antonio Moreno, Málaga, España

<sup>c</sup> Departamento de Oftalmología, Universidad de Málaga, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de diciembre de 2019

Aceptado el 24 de marzo de 2020

On-line el 27 de abril de 2020

Palabras clave:

Epitelio corneal

Grosor epitelial

Tomografía de segmento anterior

Láser in situ

Keratomileusis asistida por láser

### RESUMEN

**Objetivo:** Comparar el grosor epitelial corneal (GEC) en pacientes intervenidos de LASIK miópico de más de un año respecto a sujetos no operados.

**Métodos:** En este estudio retrospectivo observacional se incluyeron 93 sujetos no operados (186 ojos) y 26 sujetos (52 ojos) operados de LASIK miópico. Se realizó una tomografía óptica de segmento anterior (OCT-SA) combinada con anillo de Plácido en todos los sujetos y se midió el GEC por sectores. Se hizo análisis estadístico para determinar diferencias entre las variables medidas en ambos grupos, así como análisis multivariante para buscar predictores de GEC.

**Resultados:** No hubo diferencias significativas entre los grupos en términos demográficos (edad, sexo) ni de segmento anterior (equivalente esférico, paquimetría) (todas las  $p > 0,05$ ). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los dos grupos en todos los sectores estudiados, central, anillos interno y externo, siendo mayores todos los valores de GEC en los pacientes intervenidos de LASIK  $\geq 1$  año. A excepción del tiempo transcurrido desde la cirugía ( $p = 0,00$ ), no se encontró correlación entre el GEC y la edad, el sexo, las dioptrías ablacionadas ni otra variable estudiada ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** El GEC medio y por sectores medido mediante la OCT-SA es mayor en pacientes intervenidos de LASIK hace más de un año. La única variable correlacionada con el GEC tras el LASIK es el tiempo desde la cirugía. Las modificaciones del GEC deben ser tenidas en cuenta al planear la cirugía refractiva por sus implicaciones en el resultado final.

© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Jose.diaz.bernal1@gmail.com](mailto:Jose.diaz.bernal1@gmail.com) (J. Díaz-Bernal).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.03.004>

0365-6691/© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

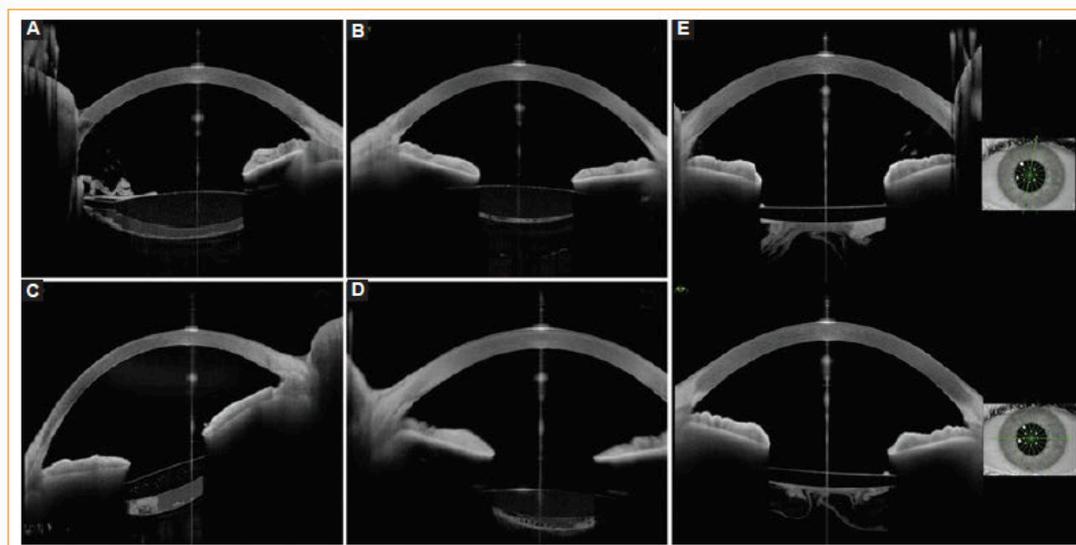


## Hallazgos en OCT de segmento anterior en lacteocrumenasia

### Anterior segment-OCT findings in lacteocrumenasia

Ignacio García-Basterra<sup>1\*</sup>, José Díaz-Bernal<sup>1</sup> y José Mora-Castilla<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria; <sup>2</sup>Clinica Oftalmológica Antonio Moreno, Málaga, España



**Figura 1.** Imágenes de tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA) de cinco casos distintos de lacteocrumenasia. **A, B, C y D:** Se observan distintas presentaciones de lacteocrumenasia, con diferentes grosores y patrones de opacificación. **D:** Se identifica un patrón pseudoquístico de la opacidad en la parte más posterior del saco. **E:** Representa el aspecto de un caso de lacteocrumenasia segundos después de la rotura de cápsula posterior con láser YAG.

Mostramos las imágenes de cinco casos de lacteocrumenasia que se presentaron como déficit de agudeza visual varios meses después de la cirugía de catarata (Fig. 1). La lacteocrumenasia es el acúmulo

de material aséptico de aspecto lechoso entre la cara posterior de la lente intracapsular y la cápsula posterior<sup>1</sup>. Su presentación clínica habitual es de una disminución de visión con imagen de opacidad de la

#### Correspondencia:

\*Ignacio García-Basterra.  
Hospital Virgen de la Victoria  
Campus Teatinos, s/n  
C.P. 29010, Málaga, España  
E-mail: ignaciobas@hotmail.com

Fecha de recepción: 12-05-2020  
Fecha de aceptación: 30-06-2020  
DOI: 10.24875/RMO.M20000133

Disponible en internet: 09-11-2020  
Rev Mex Oftalmol. 2020;94(6):289-290  
[www.rmo.com.mx](http://www.rmo.com.mx)

0187-4519/© 2020 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).