



FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

TESIS DOCTORAL

**Integración de la tomografía y la caracterización biomecánica
corneales mediante geometría Scheimpflug en el análisis de la
cirugía fotoablativa**

Alfredo López Muñoz

Sevilla, Septiembre de 2018



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



**INTEGRACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA Y LA CARACTERIZACIÓN
BIOMECÁNICA CORNEALES MEDIANTE GEOMETRÍA SCHEIMPFLUG EN
EL ANÁLISIS DE LA CIRUGÍA FOTOABLATIVA**

DIRECTORES

Dr. D. Esteban Moreno Toral

Dr. D. Rafael Márquez de Aracena del Cid

Universidad de Sevilla

Memoria presentada por Alfredo López Muñoz
para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla

Sevilla, Septiembre de 2018

A Macarena, Lucas y Nicolás

A mis padres

Agradecimientos

Al Dr. Esteban Moreno Toral por su precisa dirección

Al Dr. Francisco Martín Leal por poner la primera piedra de este proyecto

Al Dr. Francisco Argüeso Díaz-Trechuelo quien, hace ya algunos años, me dio la alternativa en el apasionante mundo de la cirugía refractiva

Al Dr. Rafael Márquez de Aracena Del Cid, por sus sabios y muy oportunos consejos de última hora

A Macarena, Lucas y Nicolás. Gracias por estar a mi lado y perdón por tantas horas sacrificadas

A mis padres. Siempre confiaron en mí

Y a todos aquellos que de alguna manera han mostrado interés por este trabajo

A todos gracias

“Lo peor no es cometer un error, sino tratar de justificarlo, en vez de aprovecharlo como aviso providencial de nuestra ligereza o ignorancia”

Santiago Ramón y Cajal

Resumen

Resumen

Ha sido notable el crecimiento y desarrollo de la cirugía refractiva corneal en las últimas décadas. Las diversas técnicas buscan modificar la curvatura de la superficie anterior de la misma, logrando un nuevo estado refractivo y de equilibrio, idealmente estable en el tiempo.

La *Queratectomía Fotorrefractiva* o PRK y la *Queratomileusis in situ con Láser Excimer* o LASIK son las dos técnicas quirúrgicas más extendidas para la corrección de miopía, hipermetropía y astigmatismo. La decisión de elegir una u otra técnica quirúrgica viene determinada por el grado de ametropía, por las características morfológicas de la córnea y de sus propiedades biomecánicas.

Pero, a pesar de una probada eficacia, predictibilidad y seguridad, se observan casos con resultados no predecibles, regresiones y ectasias corneales postoperatorias a pesar de presentar exámenes preoperatorios normales y ningún otro factor de riesgo aparente, proponiéndose a la respuesta biomecánica como una de las principales causas. Así la biomecánica de la córnea toma importancia en el estudio de las ectasias postquirúrgicas para comprender su fisiopatología, identificar sus factores de riesgo e intentar prevenirlas.

Además, la relevancia de la biomecánica corneal para la cirugía refractiva va más allá de la prevención de la ectasia, ya que esta variable también tiene el potencial de mejorar los resultados en la misma.

Desde que en otoño de 2011 fuera lanzado al mercado el analizador de biomecánica corneal Corvis ST, que utiliza una cámara Scheimpflug de alta velocidad para monitorizar la deformación corneal dinámica, ha sido empleado en la evaluación tanto de ojos sanos como de varias condiciones clínicas, como el glaucoma y el queratocono, así como tras procedimientos refractivos, reportando una buena repetibilidad y reproducibilidad en sus parámetros.

En septiembre de 2016 sufrió una importante actualización de su software con la inclusión de nuevos parámetros y la posibilidad de integrarlos con el tomógrafo Pentacam HR. Desde entonces los estudios han aprovechado este avance para aumentar la susceptibilidad en el screening de enfermedades ectásicas corneales pero ninguno enfocado en el análisis del efecto de la cirugía refractiva corneal.

Con ese propósito surgió esta investigación, donde fueron reclutados 104 pacientes miopes, 79 de los cuales se sometieron a la técnica FEMTOLASIK (32 mujeres y 47 hombres), cumpliendo los criterios del estudio 150 ojos, y los 25 pacientes

restantes fueron operados mediante la técnica PRK (15 mujeres y 10 hombres), siendo válidos 48 de sus ojos.

Tras la medición de los parámetros más reproducibles de la reciente actualización del Corvis ST, junto a los obtenidos de la integración de este dispositivo con el Pentacam HR, antes y después de ambos procedimientos quirúrgicos, se realizó su análisis y comparación. Se diseñó una estratificación de la muestra por grupos de porcentaje de tejido alterado (PTA) para el análisis de cada técnica por separado y, para la comparación entre técnicas, se acudió a una clasificación por rangos de miopía corregida.

Los resultados mostraron cambios estadísticamente significativos en el postoperatorio en todas las variables medidas. Cuanto mayor es el valor del PTA y del defecto miópico a corregir, mayor es el impacto tomográfico y biomecánico a nivel corneal, sugiriendo cambios en los criterios de seguridad hasta ahora propuestos, como no superar el 35% de PTA con la técnica FEMTOLASIK, un 25% de PTA con PRK o, un equivalente esférico superior a 6,0 D con ninguna de estas dos técnicas.

Glosario de términos y abreviaturas

Glosario de términos y abreviaturas

- AAO:** Academia Americana de Oftalmología (*American Academy of Ophthalmology*)
- ABR:** Coeficiente de aberración
- ACE:** Control Avanzado de Seguimiento del Ojo (*Advanced Control Eyetracking*)
- AD:** Profundidad de ablación (*Ablation Depth*)
- AK:** Sistema Amsler-Krumeich
- AP:** Presión del aire (*Air Pressure*)
- ART:** *Espesor Relacional de Ambrosio (Ambrosio relational thickness)*
- AV:** Agudeza visual
- AVcc:** Agudeza visual con corrección
- AV sc:** Agudeza visual sin corrección
- BAD-D:** Pantalla Belin-Ambrosio de Ectasia Realzada (*Belin-Ambrosio Enhanced Ectasia Display*)
- BFE:** Elipsoide de Mejor Ajuste (*Best Fit Ellipsoid*)
- BFS:** Esfera de Mejor Ajuste (*Best Fit Sphere*)
- BFTE:** Elipsoide Tórico de Mejor Ajuste (*Best Fit Toric Ellipsoid*)
- BFTEF:** Elipsoide Tórico de Mejor Ajuste con un valor de excentricidad fijo de 0,4 (*Best Fit Toric Ellipsoid with a fixed eccentricity of 0,4*)
- BMU:** Biomicroscopía ultrasónica
- bPIO:** Presión intraocular biomecánicamente corregida
- CA :** Cámara anterior
- CBI:** Índice Biomecánico Corvis (*Corvis Biomechanical Index*)
- CCT:** Espesor corneal central (*Central Corneal Thickness*)
- CH:** Histéresis corneal (*Corneal Hysteresis*)
- CKI:** Índice central de queratocono (*Center Keratoconus Index*)
- CP:** Cámara posterior
- CRF:** Factor de resistencia corneal (*Corneal resistance factor*)
- CS:** Condroitín sulfato
- CTSP:** Perfil Espacial del Espesor Corneal (*Corneal Thickness Spatial Profile*)
- CVL:** Corección de la visión con láser
- CXL:** *Crosslinking* o entrecruzamiento del colágeno corneal
- D:** Dioptría
- DA:** Amplitud de deformación (*Deformation Amplitud*)
- DBCVA:** Mejor agudeza visual de lejos corregida (*Distance Best Corrected Visual Acuity*).
- DE:** Desviación estándar
- DLK:** Queratitis lamelar difusa (*Diffuse Lamellar Keratitis*)
- DRC:** Respuesta dinámica corneal (*Dynamic response of the Cornea*)
- DS:** Dermatán sulfato

ECE: Enfermedades corneales ectásicas

EE: Equivalente esférico

ERSS: Sistema de Puntuación de Riesgo de Ectasia (*Ectasia Risk Score System*)

ESPI: Interferometría electrónica de patrones de moteado (*Electronic Speckle Pattern Interferometry*)

FDA: *Food and Drug Administration*

FE: Elementos finitos (*Finite Elements*)

FT: Espesor del flap (*Flap Thickness*)

GAG: Glicosaminoglicanos

HC: Máxima concavidad (*Highest Concavity*)

HOA: Aberraciones de alto orden (*High Order Aberrations*)

ICL: Lente colámera implantable (*Implantable Collamer Lens*)

IHA: Índice de asimetría de altura

IHD: Índice de descentramiento de altura

ISV: Índice de variación de superficie

IVA: Índice de asimetría vertical

KCS: Sospechosos de queratocono (*Keratoconus Suspects*)

KI: Índice de Queratocono (*Keratoconus Index*)

KMI: Índice de Coincidencia de Queratocono (*Keratoconus Match Index*)

KMP: Probabilidad de Coincidencia de Queratocono (*Keratoconus Match Probability*)

LASEK: Queratomileusis subepitelial asistida por láser (*Laser Subepithelial keratomileusis*)

LASIK: Queratomileusis in situ asistida por láser (*Laser assisted in situ keratomileusis*)

MEC: Matriz extracelular

MPa: Megapascales

mm: Milímetros

mmHg: Milímetros de mercurio

NCT: Tonometría de no contacto (*No Contact Tonometry*)

nm: Nanómetros

μm: Micras

OBL: Capa de burbujas opacas (*Opaque Bubble Layer*)

OCT: Tomografía de coherencia óptica (*Optical Coherence Tomography*)

OK: Ortoqueratología

ORA: Analizador de Respuesta Ocular (*Ocular Response Analyzer*)

PG: Proteoglicanos

PIO: Presión intraocular

PIOcc: Presión intraocular compensada cornealmente

PPI: Índices de Progresión Paquimétricos (*Pachymetric Progression Indexes*)

PQT: Paquimetría

PRK: Queratectomía fotorrefractiva (*Photorefractive keratectomy*)

PTA: Porcentaje de tejido alterado (*Percentage of Tissue Altered*)

PTI: Porcentaje de Aumento de Espesor (*Percentage Thickness Increase*)
RMin: Mínima curvatura sagital
RMS: Valor de la raíz cuadrada media (*Root Mean Square*)
RSB: Lecho estromal residual (*Residual Stromal Bed*)
SP: Parámetro de rigidez corneal (*Stiffness Parameter*)
TBI: Índice Tomográfico y Biomecánico (*Tomographic Biomechanical Index*)
TP: Punto de espesor más delgado (*Thinnest Point*)
UHS: Velocidad ultra rápida (*Ultra High Speed*)
US: Ultrasonidos
UV: Ultravioleta
Yag: Yttrium aluminium garnet
ZO: Zona óptica

Lista de ilustraciones

Lista de ilustraciones

FIGURAS

- Figura 1.** Ilustración de la anatomía macroscópica del ojo humano y detalle de la retina
- Figura 2.** Formación de la imagen según el defecto refractivo
- Figura 3.** Clasificación del astigmatismo refractivo según su orientación en grados
- Figura 4.** Corte histológico de la córnea
- Figura 5.** Estroma corneal bajo microscopía electrónica
- Figura 6.** Imagen de una célula endotelial bajo microscopía electrónica
- Figura 7.** Modelo de orientación de las fibras en la córnea humana
- Figura 8.** Curvas tensión-deformación para los diferentes materiales
- Figura 9.** Secuencia de los pasos quirúrgicos durante la PRK
- Figura 10.** Esquema de la actuación del láser de *fs* en el estroma corneal
- Figura 11.** Imagen del monitor de la videocámara mostrando la imagen en vivo en la técnica FEMTOLASIK
- Figura 12.** Esquema de las cuatro fases de la técnica LASIK
- Figura 13.** Algoritmo de Munnerlyn
- Figura 14.** Lente ICL implantada en cámara posterior
- Figura 15.** Haze corneal severo tras cirugía PRK
- Figura 16.** Imagen de un ojo con queratocono
- Figura 17.** Imagen de un ojo afecto de degeneración marginal pelúcida
- Figura 18.** Mapas de elevación, tangencial y paquimétrico del Pentacam que muestra una ectasia postcirugía LASIK
- Figura 19.** Patrones de curvatura topográficos en población sana según Bogan y su incidencia
- Figura 20.** Tomografía de coherencia óptica en el centro de la córnea

- Figura 21.** Queratoscopio
- Figura 22.** Comparación de la forma de lentes de igual potencia
- Figura 23.** Mapa de curvatura axial e imagen fotoqueratoscópica de la topografía basada en el disco de Plácido
- Figura 24.** Pantalla de Ectasia Realzada de Belin-Ambrosio del Pentacam
- Figura 25.** Esquemas de las curvaturas tangencial y sagital
- Figura 26.** Pantalla 4 mapas del Pentacam
- Figura 27.** Esquema de la diferencia en elevación entre la córnea y el cuerpo de referencia
- Figura 28.** Mapas de elevación basados en diferentes superficies de referencia
- Figura 29.** Mapas de elevación frontal con diferentes diámetros de la superficie de referencia
- Figura 30.** Mapa de elevación con referencia BFS de un ojo astigmático
- Figura 31.** Escala Intuitiva de Belin con 61 colores y pasos de 2,5 μm
- Figura 32.** Mapa de elevación de una córnea con QC empleando una superficie de referencia de ectasia realzada
- Figura 33.** Superficie de referencia de ectasia realzada
- Figura 34.** Comparativa de la BFS estándar y de la superficie de referencia realzada
- Figura 35.** Mapas tangenciales de las superficies anterior y posterior
- Figura 36.** Mapas sagitales de las superficies anterior y posterior
- Figura 37.** Mapas de elevación de las superficies anterior y posterior
- Figura 38.** Índices CTSP y PTI de una córnea examinada en gráficos reportados por el Pentacam
- Figura 39.** Imágenes de Scheimpflug comparativas entre una córnea con QC moderado y otra córnea fina normal
- Figura 40.** Gráficos del CTSP y del PTI de una córnea fina sana y de otra con QC con CCT normal
- Figura 41.** Mapa sagital de curvatura anterior de un QC avanzado
- Figura 42.** Ojo contralateral de un paciente con QC avanzado en el otro ojo.

- Figura 43.** Comparativa de mapas de elevación anterior y posterior basados en una BFS estándar con los de una superficie de referencia realizada
- Figura 44.** BAD-D de una córnea muy fina
- Figura 45.** BAD-D de una córnea con QC avanzado
- Figura 46.** Comparativa de la pantalla BAD y de la pantalla Topométrica /Queratocono
- Figura 47.** Detalle de la pantalla Topométrica /Queratocono del Pentacam
- Figura 48.** Diagrama de señal obtenido con el ORA en un ojo normal
- Figura 49.** Secuencia de la deformación que sufre una córnea por el soplo de aire en la medición con el Corvis ST
- Figura 50.** Presentación general del Corvis ST con los diferentes parámetros de deformación corneales
- Figura 51.** Imágenes superpuestas extraídas de un examen con Corvis ST, mostrando las diferentes fases de deformación y de máximo movimiento ocular
- Figura 52.** Imágenes de Scheimpflug de los momentos de la primera aplanación, la máxima concavidad y la segunda aplanación del Corvis ST
- Figura 53.** Esquema demostrativo del parámetro de distancia máxima del Corvis ST
- Figura 54.** Imagen general del Reporte Vinciguerra del Corvis ST
- Figura 56.** Trazado de desviaciones estándar del promedio para los diferentes índices que se muestran en la pantalla del Reporte Vinciguerra del Corvis ST
- Figura 57.** Imagen tomada por una cámara digital del moteado producido por un puntero láser verde y franjas producidas por el dispositivo ESPI
- Figura 58.** Modelado Biomecánico de una córnea sana mediante elementos finitos
- Figura 59.** Modelo de elementos finitos del hemisferio anterior de globo ocular
- Figura 60.** Pantalla *Biomechanical / Tomographic Assessment (ARV)* que muestra los datos combinados de forma y biomecánica corneales Pentacam-Corvis ST
- Figura 61.** Escala de color del Índice Biomecánico y Tomográfico (TBI)
- Figura 62.** Tomografía y evaluación biomecánica del ojo de un paciente con topografía normal y que presenta un QC leve en su ojo contralateral
- Figura 63.** Correspondencia del Principio de Scheimpflug con cámara Pentacam
- Figura 64.** Imagen del dispositivo Oculus Pentacam HR

- Figura 65.** Imagen de los elementos que componen el Pentacam
- Figura 66.** Imagen de la Vista Preliminar del Pentacam HR
- Figura 67.** Pantalla “Escáner” para la realización de la medición con Pentacam
- Figura 68.** Integración del Pentacam HR con el Corvis ST
- Figura 69.** Imagen del ojo a durante el examen con Pentacam que facilita el centrado
- Figura 70.** Plataforma Technolas 217 z100 P
- Figura 71.** Plataforma Victus SW V3.2, láser de femtosegundo
- Figura 72.** Anillo de succión empleado en el láser de femtosegundo Victus
- Figura 73.** Imagen de un paciente bajo el láser de femtosegundo durante la cirugía
- Figura 74.** Imagen del flap creado con láser de femtosegundo
- Figura 75.** Pantalla del láser excimer TECHNOLAS 217 z100 P[®] con los parámetros de ablación programados
- Figura 76.** Instilación de alcohol al 20% sobre la córnea durante la cirugía PRK
- Figura 77.** Deseptelización mediante una hemosteta en la cirugía PRK
- Figura 78.** Pantalla ARV previa a cirugía FEMTOLASIK de un paciente con PTA < 35%
- Figura 79.** Pantalla ARV postcirugía FEMTOLASIK de un paciente con PTA < 35%
- Figura 80.** Pantalla ARV postcirugía PRK con PTA >25% en un caso con KMax > 48,0 D
- Figura 81.** Distribución de la PQT para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3
- Figura 82.** Distribución de la PQT para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6
- Figura 83.** Distribución de la PQT para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9
- Figura 84.** Distribución de la KMax para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3
- Figura 85.** Distribución de la KMax para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6
- Figura 86.** Distribución de la KMax para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9
- Figura 87.** Distribución del DAR para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3
- Figura 88.** Distribución del DAR para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6
- Figura 89.** Distribución del DAR para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

- Figura 90.** Distribución del ARTh para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3
- Figura 91.** Distribución del ARTh para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6
- Figura 92.** Distribución del ARTh para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9
- Figura 93.** Distribución de la bPIO para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3
- Figura 94.** Distribución de la bPIO para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6
- Figura 95.** Distribución de la bPIO para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9
- Figura 96.** Distribución del CBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3
- Figura 97.** Distribución del CBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6
- Figura 98.** Distribución del CBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9
- Figura 99.** Distribución del TBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3
- Figura 100.** Distribución del TBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6
- Figura 101.** Distribución del TBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9
- Figura 102.** Distribución del BAD-D para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3
- Figura 103.** Distribución del BAD-D para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6
- Figura 104.** Distribución del BAD-D para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9
- Figura 105.** Distribución del SP-A1 para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3
- Figura 106.** Distribución del SP-A1 para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6
- Figura 107.** Distribución del SP-A1 para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

TABLAS

- Tabla 1.** Complicaciones de la cirugía refractiva con láser excimer
- Tabla 2.** ERSS para la identificación de ojos con alto riesgo de desarrollar ectasia tras cirugía LASIK
- Tabla 3.** Valores límite de los índices corneales de detección de ectasia según Pentacam
- Tabla 4.** Grado de severidad de QC según la clasificación de Amsler-Krumeich
- Tabla 5.** Clasificación ABCD de QC de la pantalla Topométrica /Queratocono del Pentacam
- Tabla 6.** Parámetros de deformación corneal proporcionados por el Corvis ST
- Tabla 7.** Pruebas de normalidad de las variables para el grupo FL1
- Tabla 8.** Descriptivos de las diferencias POST-PRE para el grupo FL1
- Tabla 9.** Resumen de la prueba T para el grupo FL1
- Tabla 10.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del ARTh para el grupo FL1
- Tabla 11.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del ARTh para el grupo FL1
- Tabla 12.** Estadísticos de contraste del ARTh para el grupo FL1
- Tabla 13.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del CBI para el grupo FL1
- Tabla 14.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del CBI para el grupo FL1
- Tabla 15.** Estadísticos de contraste del CBI para el grupo FL1
- Tabla 16.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del EE para el grupo FL1
- Tabla 17.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del EE para el grupo FL1

- Tabla 18.** Estadísticos de contraste del EE para el grupo FL1
- Tabla 19.** Pruebas de normalidad de las variables par el grupo FL2
- Tabla 20.** Descriptivos de las diferencias POST-PRE para el grupo FL2
- Tabla 21.** Resumen de la prueba T para el grupo FL2
- Tabla 22.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba de la KMax para el grupo FL2
- Tabla 23.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos de la KMax para el grupo FL2
- Tabla 24.** Estadísticos de contraste de la KMax para el grupo FL2
- Tabla 25.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del DAR para el grupo FL2
- Tabla 26.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del DAR para el grupo FL2
- Tabla 27.** Estadísticos de contraste del DAR para el grupo FL2
- Tabla 28.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del ARTh para el grupo FL2
- Tabla 29.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del ARTh para el grupo FL2
- Tabla 30.** Estadísticos de contraste del ARTh para el grupo FL2
- Tabla 31.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba de la bPIO para el grupo FL2
- Tabla 32.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos de la bPIO para el grupo FL2
- Tabla 33.** Estadísticos de contraste de la bPIO para el grupo FL2
- Tabla 34.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del CBI para el grupo FL2
- Tabla 35.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del CBI para el grupo FL2
- Tabla 36.** Estadísticos de contraste del CBI para el grupo FL2

- Tabla 37.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del TBI para el grupo FL2
- Tabla 38.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del TBI para el grupo FL2
- Tabla 39.** Estadísticos de contraste del TBI para el grupo FL2
- Tabla 40.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del BAD-D para el grupo FL2
- Tabla 41.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del BAD-D para el grupo FL2
- Tabla 42.** Estadísticos de contraste del BAD-D para el grupo FL2
- Tabla 43.** Estadísticos para las variables de estudio obtenidas como diferencia del momento posterior menos el anterior
- Tabla 44.** Pruebas de normalidad de las variables par el grupo PK2
- Tabla 45.** Descriptivos de las diferencias POST-PRE para el grupo PK2
- Tabla 46.** Resumen de la prueba T para el grupo PK2
- Tabla 47.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba de la PQT para el grupo PK2
- Tabla 48.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos de la PQT para el grupo PK2
- Tabla 49.** Estadísticos de contraste de la PQT para el grupo PK2
- Tabla 50.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del CBI para el grupo PK2
- Tabla 51.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del CBI para el grupo PK2
- Tabla 52.** Estadísticos de contraste del CBI para el grupo PK2
- Tabla 53.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del TBI para el grupo PK2
- Tabla 54.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del TBI para el grupo PK2
- Tabla 55.** Estadísticos de contraste del TBI para el grupo PK2

- Tabla 56.** Pruebas de normalidad de las variables par el grupo PK3
- Tabla 57.** Descriptivos de las diferencias POST-PRE para el grupo PK3
- Tabla 58.** Resumen de la prueba T para el grupo PK3
- Tabla 59.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del DAR para el grupo PK3
- Tabla 60.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del DAR para el grupo PK3
- Tabla 61.** Estadísticos de contraste del DAR para el grupo PK3
- Tabla 62.** Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del CBI para el grupo PK3
- Tabla 63.** Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del CBI para el grupo PK3
- Tabla 64.** Estadísticos de contraste del CBI para el grupo PK3
- Tabla 65.** Estadísticos descriptivos de la PQT en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 66.** Pruebas de normalidad de la variable PQT en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 67.** Número, media y suma de los rangos de la PQT en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6
- Tabla 68.** Estadísticos de contraste de la PQT en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6
- Tabla 69.** Prueba de normalidad de la PQT en ambas técnicas para el grupo 6-9
- Tabla 70.** Estadísticos descriptivos de la KMax en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 71.** Pruebas de normalidad de la variable KMax en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 72.** Número, media y suma de los rangos de la KMax en ambas técnicas para el grupo 0-3
- Tabla 73.** Estadísticos de contraste de la KMax para el grupo 0-3
- Tabla 74.** Prueba de normalidad de la KMax en ambas técnicas para los grupos 3-6 y 6-9
- Tabla 75.** Estadísticos descriptivos del DAR en ambas técnicas por estratos de EE

- Tabla 76.** Pruebas de normalidad de la variable DAR en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 77.** Número, media y suma de los rangos del DAR en ambas técnicas para los 3 grupos
- Tabla 78.** Estadísticos de contraste del DAR en ambas técnicas para los 3 grupos
- Tabla 79.** Estadísticos descriptivos POST-PRE del DAR en ambas técnicas para el grupo 3-6
- Tabla 80.** Estadísticos descriptivos del ARTh en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 81.** Pruebas de normalidad de la variable ARTh en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 82.** Número, media y suma de los rangos del ARTh en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6
- Tabla 83.** Estadísticos de contraste del ARTh en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6
- Tabla 84.** Prueba de normalidad del ARTh en ambas técnicas para el grupo 6-9
- Tabla 85.** Estadísticos descriptivos de la bPIO en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 86.** Pruebas de normalidad de la variable bPIO en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 87.** Número, media y suma de los rangos de la bPIO en ambas técnicas para los 3 grupos
- Tabla 88.** Estadísticos de contraste de la bPIO en ambas técnicas para los 3 grupos
- Tabla 89.** Estadísticos descriptivos de las diferencias POST-PRE de la bPIO en ambas técnicas para el grupo 3-6
- Tabla 90.** Estadísticos descriptivos del CBI en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 91.** Pruebas de normalidad de la variable CBI en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 92.** Número, media y suma de los rangos del CBI en ambas técnicas para los 3 grupos
- Tabla 93.** Estadísticos de contraste del CBI en ambas técnicas para los 3 grupos
- Tabla 94.** Estadísticos descriptivos de las diferencias POST-PRE del CBI en ambas técnicas para el grupo 3-6

- Tabla 95.** Estadísticos descriptivos del TBI en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 96.** Pruebas de normalidad de la variable TBI en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 97.** Número, media y suma de los rangos del TBI en ambas técnicas para los 3 grupos
- Tabla 98.** Estadísticos de contraste del TBI en ambas técnicas para los 3 grupos
- Tabla 99.** Estadísticos descriptivos del BAD-D en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 100.** Pruebas de normalidad de la variable BAD-D en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 101.** Número, media y suma de los rangos del BAD-D en ambas técnicas para el grupo 0-3
- Tabla 102.** Estadísticos de contraste del BAD-D en ambas técnicas para el grupo 0-3
- Tabla 103.** Pruebas paramétricas para el BAD-D en ambas técnicas para los grupos 3-6 y 6-9
- Tabla 104.** Estadísticos descriptivos del SP-A1 en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 105.** Pruebas de normalidad de la variable SP-A1 en ambas técnicas por estratos de EE
- Tabla 106.** Número, media y suma de los rangos del SP-A1 en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6
- Tabla 107.** Estadísticos de contraste del SP-A1 en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6
- Tabla 108.** Pruebas paramétricas para el SP-A1 en ambas técnicas para el grupo 6-9

Índice

Índice

RESUMEN	i
GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS	v
LISTA DE ILUSTRACIONES	x
ÍNDICE	xxiii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EL OJO HUMANO	2
1.1.1. La refracción ocular.....	3
1.1.2. Defectos refractivos.....	4
1.1.2.1. Miopía.....	5
1.1.2.1.1. Definición.....	5
1.1.2.1.2. Clasificación.....	5
1.1.2.1.3. Epidemiología.....	6
1.1.2.1.4. Etiología.....	7
1.1.2.1.5. Sintomatología.....	8
1.1.2.2. Hipermetropía.....	9
1.1.2.3. Astigmatismo.....	9
1.2. LA CÓRNEA	11
1.2.1. Fisiología e Histología.....	11
1.2.1.1. El epitelio.....	14
1.2.1.2. La capa de Bowman.....	15
1.2.1.3. El estroma.....	15
1.2.1.4. La capa de Dua.....	18
1.2.1.5. La membrana de Descemet.....	18
1.2.1.6. El endotelio.....	18
1.2.2. Factores que determinan las propiedades biomecánicas de la córnea.....	20
1.2.2.1. Componentes de la Matriz Extracelular.....	20
1.2.2.2. Hidratación / Presión osmótica.....	21
1.2.2.3. Las capas corneales y su importancia para las propiedades biomecánicas.....	22
1.2.2.4. Enfermedades asociadas a las propiedades biomecánicas corneales.....	22
1.2.2.5. Fluctuaciones hormonales.....	23
1.2.2.6. Factores ambientales.....	23

1.2.3.	Descripción de las propiedades mecánicas de la córnea.....	23
1.2.3.1.	Propiedades elásticas.....	24
1.2.3.2.	Propiedades viscoelásticas.....	24
1.2.4.	Relevancia clínica de la biomecánica corneal.....	26
1.2.4.1.	Estabilidad corneal después de la cirugía refractiva con láser	26
1.2.4.2.	Ortoqueratología.....	26
1.2.4.3.	El espesor de la córnea y las propiedades biomecánicas.....	27
1.2.4.4.	La presión intraocular y las propiedades biomecánicas.....	27
1.2.4.5.	Parámetros biomecánicos corneales después de la cirugía de catarata.....	29
1.2.5.	Refuerzo de las propiedades biomecánicas corneales.....	30
1.2.5.1.	Tratamiento de entrecruzamiento del colágeno corneal o Crosslinking.....	30
1.2.5.2.	Tratamiento Proteoglicano.....	30
1.2.5.3.	Implante del lentículo de la cirugía SMILE.....	31
1.2.5.4.	Otras técnicas.....	31
1.3.	INTRODUCCIÓN A LA CIRUGÍA REFRACTIVA.....	31
1.3.1.	Cirugía refractiva corneal.....	32
1.3.1.1.	Cirugía Incisional.....	32
1.3.1.2.	Técnicas de Cirugía Térmica.....	33
1.3.1.3.	Técnicas de Ablación con Láser Excimer.....	33
1.3.1.3.1.	Queratectomía Fotorrefractiva o PRK.....	35
1.3.1.3.2.	Queratectomía Subepitelial con Láser o LASEK.....	37
1.3.1.3.3.	Queratomileusis in situ con Láser Excimer o LASIK (Láser de Femtosegundo).....	38
1.3.1.3.4.	Algoritmos de ablación.....	44
1.3.1.4.	Cirugía refractiva Intraestromal con Láser de Femtosegundo (FLEX / SMILE).....	45
1.3.2.	Cirugía refractiva Intraocular.....	46
1.3.2.1.	Implante de lentes fáquicas.....	46
1.3.2.1.1.	Lentes fáquicas de cámara anterior.....	47
1.3.2.1.2.	Lentes fáquicas de cámara posterior.....	47
1.3.2.2.	Lensextomía refractiva o Recambio del Cristalino Transparente.....	49
1.4.	COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DE LA CIRUGÍA FOTOABLATIVA.....	50
1.4.1.	Complicaciones de la cirugía LASIK.....	52
1.4.2.	Complicaciones de la cirugía PRK.....	56
1.5.	ECTASIAS CORNEALES.....	59
1.5.1.	Concepto de ectasia corneal.....	59
1.5.2.	Tipos de ectasias corneales.....	60
1.5.2.1.	Queratocono.....	60
1.5.2.2.	Queratoglobos.....	62
1.5.2.3.	Degeneración marginal pelúcida.....	63

1.5.2.4.	Degeneración marginal en surco.....	63
1.5.2.5.	Degeneración marginal de Terrien.....	64
1.5.2.6.	Ectasia post cirugía refractiva corneal.....	64
1.6.	RIESGO DE ECTASIA EN CIRUGÍA REFRACTIVA. FACTORES DE RIESGO.....	64
1.6.1.	Información obtenida de la Topografía corneal basada en el disco de Plácido.....	66
1.6.2.	Información obtenida de la Tomografía.....	68
1.6.3.	Porcentaje de tejido alterado (PTA)	68
1.6.3.1.	Uso potencial del PTA en la práctica.....	69
1.6.3.2.	Relación entre el PTA y la ectasia en ojos con patrones topográficos normales.....	69
1.6.3.3.	Rol del PTA en ojos con topografía sospechosa.....	70
1.6.3.4.	Contribución relativa del espesor del flap y de la profundidad de ablación al PTA.....	70
1.6.4.	Lecho estromal residual (RSB)	71
1.6.5.	Paquimetría corneal preoperatoria reducida.....	73
1.6.6.	Alta miopía.....	74
1.6.7.	La edad.....	74
1.6.8.	Otros factores de riesgo.....	75
1.7.	ESTUDIO DE LA CÓRNEA.....	76
1.7.1.	Evaluación de la Forma Corneal.....	76
1.7.1.1.	Introducción.....	76
1.7.1.2.	Antecedentes históricos.....	77
1.7.1.3.	Topografía versus Tomografía.....	80
1.7.1.4.	Directrices para la evaluación de la forma corneal.....	82
1.7.1.4.1.	Mapas de curvatura.....	83
1.7.1.4.2.	Mapas de elevación.....	85
1.7.1.4.3.	Mapas de espesor corneal o paquimétricos.....	91
1.7.1.4.4.	Análisis aberrométrico.....	94
1.7.1.5.	Documentación de la progresión ectásica.....	95
1.7.1.5.1.	Concepto de mejora de la susceptibilidad del cribaje en la detección de ectasia.....	95
1.7.1.5.2.	Índices diagnósticos en queratocono.....	96
1.7.1.5.3.	Evaluación tomográfica de la progresión ectásica.....	99
1.7.1.5.3.1.	Pantalla Belin-Ambrósio de Ectasia Realzada (BAD-D)	99
1.7.1.5.3.2.	Sistema de clasificación de queratocono ABCD de Belin.....	105
1.7.2.	Caracterización de la Biomecánica Corneal.....	108
1.7.2.1.	Introducción.....	108
1.7.2.2.	Antecedentes históricos.....	112
1.7.2.3.	Medición de las propiedades biomecánicas de la córnea.....	113
1.7.2.3.1.	Caracterización <i>in vivo</i> de la biomecánica corneal.....	113
1.7.2.3.1.1.	Tonometría de aplanación.....	113

1.7.2.3.1.2.	Tonometría de aplanación bidireccional (ORA)	113
1.7.2.3.1.3.	Analizador dinámico Scheimpflug Corvis ST.....	117
1.7.2.3.1.4.	Elastografía Ultrasónica.....	125
1.7.2.3.1.5.	Análisis ultrasonográfico de alta frecuencia de cambios corneales.....	126
1.7.2.3.1.6.	Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)....	127
1.7.2.3.1.7.	Microscopía de Brillouin.....	128
1.7.2.3.1.8.	Otras técnicas.....	129
1.7.2.3.2.	Caracterización <i>ex vivo</i> de la biomecánica corneal.....	130
1.7.2.3.2.1.	Interferometría electrónica de moteado o Speckle.....	130
1.7.2.3.2.2.	Extensimetría.....	131
1.7.2.3.2.3.	Absorción Enzimática.....	132
1.7.2.3.2.4.	Interferometría de patrón de corte radial.....	132
1.7.2.3.3.	Modelos experimentales desarrollados para el análisis del comportamiento biomecánico.....	133
1.7.2.3.3.1.	Modelos analíticos.....	133
1.7.2.3.3.2.	Modelos de elementos finitos.....	134
1.7.3.	Integración de la tomografía y la evaluación biomecánica corneales.....	138
2.	HIPÓTESIS, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	142
2.1.	HIPÓTESIS.....	143
2.2.	JUSTIFICACIÓN.....	143
2.3.	OBJETIVOS.....	146
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	148
3.1.	SELECCIÓN DE PACIENTES.....	149
3.1.1.	Criterios de inclusión.....	149
3.1.2.	Criterios de exclusión.....	150
3.1.3.	Período de observación.....	150
3.2.	MUESTRA DEL ESTUDIO.....	151
3.3.	PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	151
3.3.1.	Evaluación preoperatoria.....	151
3.3.2.	Pentacam HR.....	152
3.3.2.1.	Descripción general del dispositivo. Técnica de Scheimpflug.....	152
3.3.2.2.	Forma de realizar la medición.....	155
3.3.3.	Corvis ST.....	156
3.3.3.1.	Descripción general del dispositivo.....	156
3.3.3.2.	Forma de realizar la medición.....	156
3.4.	TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	158
3.4.1.	LASIK con láser de Femtosegundo (FEMTOLASIK)	159
3.4.2.	PRK.....	162
3.5.	MEDIDAS Y PARÁMETROS UTILIZADOS.....	164
3.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	165

4. RESULTADOS	167
4.1. ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS PRE Y POSTQUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES DE FEMTOLASIK POR ESTRATIFICACIÓN DE PTA.....	168
4.1.1. PTA < 35%.....	169
4.1.2. PTA > 35%.....	176
4.2. ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS PRE Y POSTQUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES DE PRK POR ESTRATIFICACIÓN DE PTA.....	186
4.2.1. PTA < 20 %.....	187
4.2.2. PTA 20-25 %.....	187
4.2.3. PTA > 25 %.....	193
4.3. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS TÉCNICAS FEMTOLASIK Y PRK DE LAS DIFERENCIAS PRE Y POSTQUIRÚRGICAS POR ESTRATIFICACIÓN DE EQUIVALENTE ESFÉRICO.....	198
5. DISCUSIÓN	231
6. CONCLUSIONES	246
7. BIBLIOGRAFÍA	250
8. ANEXOS	287
8.1. Hoja de información al paciente.....	288
8.2. Consentimiento informado de inclusión en el estudio.....	290
8.3. Consentimiento informado de cirugía FEMTOLASIK.....	292
8.4. Consentimiento informado de cirugía PRK.....	298

1.- Introducción

1.1.- El ojo humano

El ojo humano se comporta como una estructura óptica compleja sensible a longitudes de onda entre 380 y 760 nm. La luz que entra en el ojo se refracta al pasar del aire a través de la interfaz entre la película lagrimal y la córnea. Después viaja a través del humor acuoso y la pupila (diafragma controlado por el iris) para ser refractado por el cristalino antes de pasar a través del humor vítreo e incidir en la retina (Figura 1). La interfaz entre la película lagrimal y la córnea y el cristalino son los principales componentes refractivos del ojo y actúan juntos como una lente compuesta para proyectar una imagen invertida sobre la retina sensible a la luz. Desde la retina, las señales eléctricas se transmiten a la corteza visual a través del nervio óptico.^{1,2}

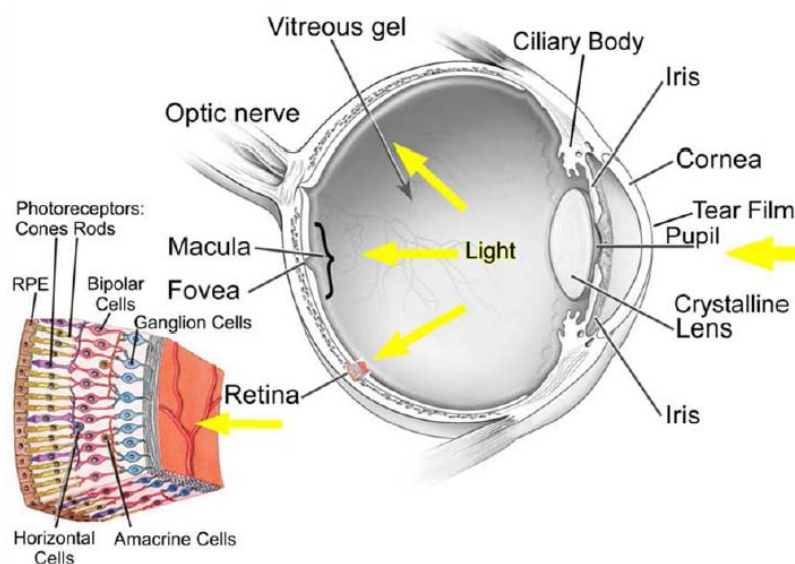


Figura 1. Ilustración de la anatomía macroscópica del ojo humano y detalle de la retina. Los principales elementos de refracción son la interfaz entre la película lagrimal y la córnea y el cristalino. La luz incidente en la retina es absorbida por los fotorreceptores después de atravesar las diferentes capas de la retina.

En el ojo humano, se pueden distinguir tres capas. La región exterior consiste en la córnea y la esclerótica. La córnea refracta y transmite la luz al cristalino y a la retina y protege al ojo contra la infección y el daño a las estructuras más profundas. La esclerótica forma una capa de tejido conectivo que protege al ojo de las fuerzas internas y externas y mantiene su forma. La córnea y la esclerótica están conectadas en el limbo. La parte visible de la esclerótica está cubierta por una membrana mucosa transparente, la conjuntiva. La túnica media del ojo está compuesta por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. El iris controla el tamaño de la pupila y, por tanto, la cantidad de luz que llega a la retina, jugando esto un papel importante en la calidad de

la imagen; el cuerpo ciliar controla la potencia y la forma del cristalino y es el sitio de producción acuosa; y la coroides es una capa vascular que proporciona oxígeno y nutrientes a las capas externas de la retina, capa interna del ojo y estructura compleja que captura y procesa la luz.³

Las dimensiones típicas del globo ocular humano son: 21,0 a 27,0 mm de longitud axial, 23,0 mm de diámetro vertical y 23,5 mm de diámetro horizontal.³

1.1.1.- LA REFRACCIÓN OCULAR

El estado refractivo de un ojo depende de cuatro factores y su interrelación: la potencia corneal, la potencia del cristalino, la profundidad de la cámara anterior y la longitud axial. El poder refractivo determina la posición de los puntos focales anterior y posterior y el estado refractivo la relación entre el poder y la longitud axial. La principal razón para tratar las alteraciones de la refracción es mejorar la capacidad visual. Estos aspectos se desarrollan de forma relacionada desde que nacemos hasta que el ojo queda totalmente formado. Este proceso se conoce como emetropización, el cual no ocurre de igual modo en todas las personas y es por ello que existen los trastornos de refracción o ametropías.⁴

El poder refractivo ocular total del ojo es de aproximadamente 60 dioptrías (D), que proceden de la córnea y el cristalino. La córnea es el principal componente refractivo (de 40,0 a 43,0 D) del ojo. En el ojo joven el cristalino tiene la capacidad de modificar su geometría ante un estímulo acomodativo y contribuye con una potencia dióptrica de unas 14,0 D, en estado de reposo, hasta unas 37,0 D, en estado de máxima acomodación.⁵ La flexibilidad del cristalino disminuye con la edad y, por tanto, su capacidad de acomodación se pierde, lo que se conoce como presbicia.⁶

Se define dioptría como el poder refringente de una lente con una distancia focal f de 1 metro, $D = 1/f$, siendo la distancia focal el punto de convergencia de los rayos de luz tras atravesar una lente, denominado punto focal. En caso de emetropía, es decir, en ausencia de error refractivo, los rayos procedentes del infinito que, a efectos prácticos se puede considerar como una distancia mayor de cinco metros, se refractan de tal manera que convergen en un punto de la retina. El punto del que deben partir los rayos con el fin de coincidir en la retina se llama punto remoto del ojo. El punto remoto del ojo emétrope se sitúa, por tanto, en el infinito. La refracción ocular expresada en dioptrías, que al mismo tiempo indica el tipo y graduación de unas lentes correctoras, es igual al valor recíproco de la distancia del punto remoto, es decir, para un ojo emétrope es $\frac{1}{\infty} = 0$.⁷

Para catalogar como ametropía, la reducción de la agudeza visual debe ser susceptible de corregirse mediante medios ópticos. Los defectos de refracción o ametropías son todas aquellas situaciones en las que, por un mal funcionamiento

óptico, el ojo no es capaz de proporcionar una buena imagen; entre estos trastornos encontramos la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo.^{4, 8}

El proceso de emetropización al que está sometido el órgano de la visión por sus cambios estructurales, nos revela cuándo indicar corregir el error refractivo o cómo seguirlo para actuar de manera oportuna. También la indicación de correcciones ópticas inadecuadas infiere de igual forma que la no indicación en el desarrollo visual del niño.⁹

1.1.2.- DEFECTOS REFRACTIVOS

Teniendo en cuenta los defectos de refracción esferocilíndricos (miopía, hipermetropía y astigmatismo), hay que distinguir dos situaciones ópticas: emetropía y ametropía.¹⁰

- Emetropía: es el estado refractivo del ojo normal, en el cual los rayos luminosos que llegan paralelos de un objeto distante, con la acomodación relajada, quedan enfocados en la fovea, dando una imagen nítida.
- Ametropía: es la situación en la que los rayos de luz enfocan delante del plano de la retina (miopía) o detrás (hipermetropía) y la imagen de un objeto lejano es borroso.

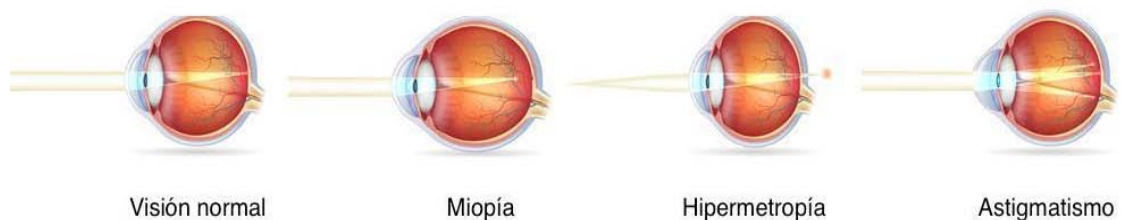


Figura 2. Formación de la imagen según el defecto refractivo

En teoría, la ametropía resulta de una anomalía en el sistema dióptrico o de un cambio anormal en la longitud axial del globo ocular. El aparato dióptrico enfoca los rayos paralelos de la luz por delante o por detrás de la retina produciendo miopía o hipermetropía.

Durante el desarrollo ocular existe una tendencia natural hacia la emetropización, probablemente porque el propio estado refractivo es el que regula el crecimiento ocular. La emetropización es el proceso por el cual se produce el cambio en la refracción en los primeros años de vida; donde se reducen todos los errores refractivos hacia la emetropía.¹¹

Normalmente, en la etapa fetal el ojo es miope por la curvatura del cristalino, al nacimiento y durante los primeros meses es hipermetrópe y con el aumento de la longitud axial se progresa hacia la emetropía.

Existe una tendencia a la hipermetropía hasta los 7 años de edad aproximadamente, y luego la tendencia se invierte hacia la miopía hasta la edad adulta.¹²

A continuación se describen las diferentes ametropías, dedicando detallada atención a la miopía, defecto refractivo objeto de análisis de esta tesis.

1.1.2.1.- MIOPÍA

1.1.2.1.1.- Definición

La miopía es aquel defecto de refracción por el que los rayos paralelos que inciden en el ojo (procedentes de un teórico infinito) se enfocan en un punto situado por delante de la retina, mientras que los rayos divergentes procedentes de un objeto más próximo se enfocan en un punto más cercano a ella. De este modo el sujeto verá desenfocados los objetos situados a cierta distancia pero siempre existirá un punto próximo donde conseguirá enfocarlos.¹³

1.1.2.1.2.- Clasificación

Desde el punto de vista de la participación de los elementos refractivos oculares la miopía se puede clasificar en tres grupos:¹³

1. *Miopía axial*: Es la más frecuente y está producida por el aumento del diámetro anteroposterior del globo ocular.
2. *Miopía de curvatura*: Aquella que se deriva del incremento de la curvatura de la córnea o del cristalino (ej.: queratocono, esferofaquia, etc.).
3. *Miopía de índice*: Se debe al aumento de la potencia dióptrica del cristalino como ocurre, por ejemplo, en la esclerosis nuclear.

En un intento de conseguir una correlación entre los diferentes tipos de miopía y sus manifestaciones clínicas, se han utilizado muchas otras clasificaciones. Clásicamente se empleaban los términos de baja y alta miopía o de miopía congénita, preescolar y escolar. Hoy en día se prefiere la clasificación de Curtin de 1985,¹⁴ basada en los hallazgos anatómicos y sus consecuencias clínico-patológicas:¹³

1. *Miopía fisiológica*: Cada uno de los componentes refractivos oculares se encuentra dentro de los límites de la normalidad. Su desarrollo postnatal también es normal. El ojo se vuelve miope como consecuencia de un desequilibrio entre su poder refractivo (cristalino y córnea) y su longitud axial. Se inicia en la infancia tardía y

supone aproximadamente el 80% de las miopías. La exploración funduscópica es normal y no presenta una mayor prevalencia de ninguna otra patología ocular.

2. *Miopía intermedia*: Se caracteriza por una excesiva longitud del segmento posterior del ojo, distinguiéndose de la miopía fisiológica por los hallazgos funduscópicos: creciente miópico, desplazamiento nasal de los vasos peripapilares y coroidosis miópica. La agudeza visual suele ser normal, pero existe una mayor incidencia de complicaciones oculares: glaucoma, degeneraciones de retina y vítreo y desprendimiento de retina.¹⁵ Suele comenzar en la infancia precoz. En ocasiones se pueden observar papilas inclinadas e incluso pseudopapiledema.
3. *Miopía patológica*: En algunos niños el alargamiento del segmento posterior se agrava, apareciendo un estafiloma posterior. En el fondo de ojo se aprecia atrofia peripapilar, rectificación de los vasos retinianos y severa degeneración coriorretiniana, que a menudo produce un importante déficit visual. El desprendimiento de retina puede producirse a partir de diferentes degeneraciones periféricas: adelgazamiento retiniano e hiperpigmentación local, láttices, degeneraciones quísticas, esquisis y/o pequeñas roturas asociadas a degeneración vítrea. También pueden apreciarse soluciones de continuidad mecánicas en la membrana de Bruch o en el epitelio pigmentario, denominadas estrías “en laca”, y es frecuente la inclinación de la papila. El déficit visual es más pronunciado cuando existe un compromiso de la mácula, ya sea por atrofia o por neovascularización subretiniana. Se denomina mancha de Fuchs a la coloración oscura producida por hiperplasia del epitelio pigmentario retiniano sobre una membrana neovascular subretiniana macular.¹³

1.1.2.1.3.- Epidemiología

La miopía está considerada como una “pandemia europea” y, sin embargo, hasta la fecha, no se sabía con exactitud cómo afectaba a los jóvenes de España.

Según el informe “*Prevalencia de la miopía en los jóvenes en España, 2018*”,¹⁶ presentado en Madrid en abril de este mismo año que, además de analizar si la pandemia de la miopía ha llegado a España y cómo esta afecta a los, intenta dar soluciones para el control del desarrollo de la miopía, como la ortoqueratología, la terapia visual o las lentes de contacto blandas de desenfoque periférico.

Este estudio indicó que las tasas de miopía en España están alcanzando unos límites preocupantes, ya que 6 de cada 10 jóvenes (62,5%) universitarios (de entre 17 y 27 años) son miopes. Además, esta tasa es mayor entre las mujeres (65,4%) que entre los hombres (54,7%). Solo uno de cada cuatro (25,25%) disfruta de una buena visión. Al 64,6% de la muestra se le detectó la miopía entre los 8 y los 15 años, siendo muy destacable que el 80% de los jóvenes fueron ellos mismos quienes se dieron cuenta de la existencia de un problema visual, ya sea por problemas al ver la pizarra o los carteles

en las calles, haciendo ver que a día de hoy siguen fallando los sistemas de detección precoz; a pesar de que en un 79,8% de los casos existían antecedentes familiares de miopía, lo que habría exigido una monitorización intensa de la salud visual del menor desde los primeros años de vida.¹⁶

De cualquier manera, constituye el defecto refractivo clínicamente significativo más frecuente y es la responsable del 5 al 10% de las causas de ceguera legal en los países desarrollados. Numerosos estudios apuntan a que su frecuencia crecerá en las próximas décadas.¹⁶

La miopía de bajo grado presenta una frecuencia similar en ambos sexos, pero la alta miopía es más frecuente en el sexo femenino. También tiene una mayor prevalencia en la raza oriental y en los sujetos con estudios superiores, debido a la continua actividad visual en distancias próximas.¹⁶

1.1.2.1.4.- Etiología

Diversos estudios sugieren la importancia de comprender el mecanismo responsable de la progresión de la miopía, el cual podría ayudar a desarrollar tratamientos eficaces para reducir o prevenir la progresión de la miopía de inicio juvenil.¹⁷⁻¹⁹ El estudio STAMP (*Study of Theories about Myopia Progression*) investiga sobre las teorías de la progresión de la miopía y afirma que existen dos postulados que dependen de diferentes mecanismos (Berntsen, et al, 2010).²⁰ Por un lado la teoría del *lag* (retraso) acomodativo: sugiere que el *lag* de acomodación alto ocasionado al realizar actividades de visión cercana, puede proveer un estímulo con tendencia al desarrollo de la progresión de miopía debido a que favorece el desenfoque hipermetrópico periférico que induce mayor elongación del eje anteroposterior (aumento de la longitud axial),²¹ lo cual conlleva a la progresión de la miopía, teoría estudiada actualmente y en la que se considera que un niño que ingresa emétrope en el colegio con relativa frecuencia sale siendo miope.²² Por otro, la teoría de la tensión mecánica, la cual afirma que la tensión mecánica dada por el cuerpo ciliar en el cristalino restringe la expansión ocular ecuatorial acelerando la elongación axial, debido al frecuente adelgazamiento y aplanamiento del cristalino, lo cual implica que el cristalino esté mecánicamente estirado por el crecimiento ecuatorial del ojo durante la infancia,²³ dichos cambios en los patrones de desarrollo del cristalino, se suceden cerca de los 10 años y coinciden con el inicio de la miopía, apuntando a que surgen fuerzas que interfieren en el crecimiento ecuatorial ocular, las cuales disminuyen la potencia del cristalino y estimulan la longitud axial.²⁴

Según afirma Wojciechowski, en el artículo acerca de la naturaleza y la genética de la miopía, los datos observacionales en poblaciones humanas proporcionan pruebas acerca de la influencia ambiental y los factores que a nivel individual juegan un papel esencial en el desarrollo de la miopía.²⁵ Entre los factores que intervienen en el desarrollo de la miopía, la longitud axial se considera un factor importante en el desarrollo de la miopía, debido a que cuando la longitud del ojo, particularmente la de

la cámara vítrea, supera la longitud focal de los componentes ópticos contribuye al aumento de la potencia refractiva del ojo siendo un factor determinante en el desarrollo del error refractivo.²⁶

Por otra parte, autores como Rose²⁷ o Rudnicka²⁸ afirman que un niño que no sea miope pero que presente una excesiva longitud axial como factor predictivo, puede presentar miopía años más tarde. Según Mutti, la tasa de crecimiento de la longitud axial, antes, durante y después de la aparición de la miopía, no ha sido documentada en detalle, para lo cual el autor propone varios patrones que dan como resultado, el crecimiento ocular, uno de ellos hace referencia a que los niños con riesgo de desarrollo de miopía podrían tener excesiva longitud axial antes del inicio del defecto refractivo,²⁶ otra posibilidad habla acerca de que la longitud axial de los niños que se vuelven miopes pueden presentar una tasa más rápida de crecimiento a la de los niños que permanecen emétopes, esto influenciado por diversos factores ambientales, uno de ellos el incremento de las actividades de visión cercana. Por último habla de la alteración relativa de la forma de globo ocular en niños miopes, siendo más alargado en su eje anteroposterior que en su eje ecuatorial.²⁹

Otro factor importante para el desarrollo de la miopía hace referencia a la teoría de la influencia de la genética en el desarrollo de miopía y su progresión. Diversos autores afirman que hay mayor riesgo de aparición de miopía, cuando los niños que tienen dos padres miopes, que cuando es solo uno o estos son emétopes pero, que a pesar de esta predisposición, la progresión de miopía está relacionada directamente con factores ambientales relacionados con todas las actividades desarrolladas en visión cercana.^{21,25,30-32}

Diversos estudios^{27,29,31} sugieren que los factores ambientales se convierten en una de las principales causas de la miopía, teniendo en cuenta que la etiología es multifactorial y que el medio ambiente juega un papel importante en el desarrollo de la misma, se dice que las influencias ambientales están relacionadas con el intenso trabajo en visión cercana y la lectura prolongada,³³ el desequilibrio entre la gran cantidad de actividades de visión cercana y las pocas actividades al aire libre, hace que los niños sean de 2 a 3 veces más propensos a desarrollar miopía que los niños que desarrollan actividades al aire libre. El extenso tiempo por semana dedicado a la lectura por gusto, el estudio, el uso del ordenador y los videojuegos, entre otros, sugiere la propensión al desarrollo de la miopía, el cual debería ser contrarrestado con el desarrollo de frecuentes actividades al aire libre.²⁷

En conclusión, la miopía es una condición prevalente en diferentes partes del mundo, principalmente en Asia y es considerada un error refractivo común, sin embargo es un complejo conjunto de factores genéticos, ambientales y de interacción entre estas causas que influyen en el desarrollo del defecto.

1.1.2.1.5.- Sintomatología

Los pacientes que presentan este tipo de defecto refractivo refieren, fundamentalmente, tres tipos de síntomas: mala visión lejana, que induce al miope a aproximarse los objetos o a entornar los párpados para obtener un efecto estenopeico; mejor visión, en términos relativos, en distancias próximas; empeoramiento de la visión global al anochecer, por tres motivos: dilatación de la pupila (efecto contrario al estenopeico), la refracción en el cristalino periférico es más miopizante y las longitudes de onda cercanas al azul tienden a refractarse más.

1.1.2.2.- HIPERMETROPÍA

Es el tipo de ametropía esférica en la que los rayos paralelos de luz entrante, en estado de acomodación relajada, no quedan enfocados en la retina, sino por detrás de ésta, ocasionando una imagen borrosa, porque forma en la retina círculos de difusión de mayor tamaño.¹³

Es la ametropía más frecuente, sobre todo en niños, y persiste durante la vida en el 50% de la población. Las 2 ó 3 D de hipermetropía de la infancia tienden a decrecer en la adolescencia, estacionarse en la edad media y aumentar en la vejez debido a los cambios fisiológicos del cristalino.³⁴

En general, el ojo hipermetrope es de pequeño tamaño, no solo en su diámetro anteroposterior sino en todas direcciones. El diámetro corneal es más pequeño y el cristalino es de tamaño normal.³⁴

Atendiendo a las características estructurales, se puede hacer una clasificación de la hipermetropía en:³⁴

1. *Simple*: por variaciones biológicas normales. A su vez, la hipermetropía simple puede ser dividida en:
 - Axial: diámetro del eje anteroposterior del ojo más corto de lo normal
 - Refractiva: existe debilidad en el sistema refractivo. Subdividida en: hipermetropía de curvatura, donde la curvatura de la córnea y/o del cristalino es más plana de lo normal; hipermetropía de índice, por disminución del índice de refracción de una parte o todo el sistema óptico del ojo; y aquella hipermetropía secundaria a la alteración en la posición del cristalino, el cual sufre un desplazamiento posterior.
2. *Patológica*: producida por alteraciones congénitas o adquiridas fuera de las variaciones normales
3. *Funcional*: producida por alteraciones en la acomodación

1.1.2.3.- ASTIGMATISMO

Condición refractiva en la que el sistema óptico del ojo no es capaz de formar un foco puntual de la luz incidente en la retina, a partir de un objeto puntual. Ello se

produce porque los meridianos del sistema óptico del ojo no refractan la luz en el mismo punto.³⁵

En el ojo astigmata aparece un meridiano de máxima potencia y otro de potencia mínima. Ambos se denominan meridianos principales y son perpendiculares entre sí en los denominados astigmatismos regulares, mientras que no lo son en los que se consideran irregulares.³⁵

El eje del astigmatismo nos va a indicar la orientación de los meridianos principales, y se cuantifica de 0° a 180°.

Las causas que producen astigmatismo pueden ser tres: diferente curvatura, error de centrado o diferente índice de refracción.³⁵

El astigmatismo causado por la diferente curvatura de los meridianos principales del ojo es debido a la córnea principalmente. De forma general, el meridiano vertical es más curvo que el horizontal, alrededor de 0,50 D, conocido como astigmatismo directo. Este astigmatismo se acepta como fisiológico y parece ser que se debe a la presión del párpado superior sobre la córnea. Con el envejecimiento, el párpado va perdiendo tensión y este astigmatismo directo puede desaparecer o, incluso, convertirse en un astigmatismo inverso, siendo el meridiano horizontal más curvo que el vertical.³⁵

Podemos distinguir entre astigmatismo corneal, interno y refractivo:

- El *astigmatismo corneal* es el producido por la cara anterior de la córnea. Es el principal causante del astigmatismo total del ojo y suele ser directo y de escaso valor.
- El *astigmatismo interno* está producido normalmente por el cristalino y, en menor medida, por la cara posterior de la córnea.

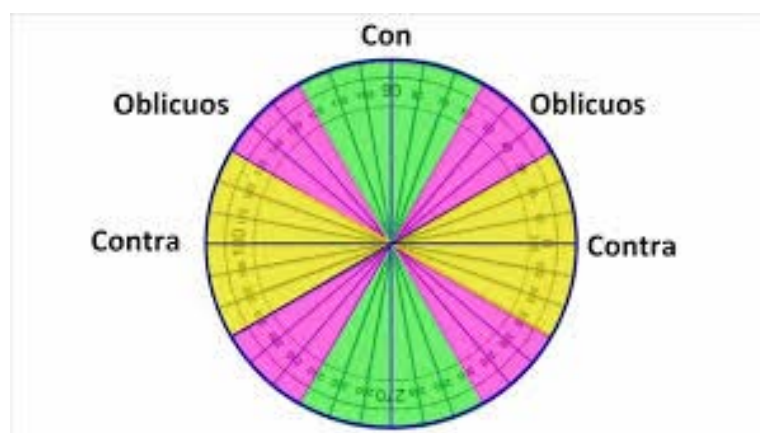


Figura 3. Clasificación del astigmatismo refractivo según su orientación en grados en: directo o a favor de la regla (verde), inverso o en contra de la regla (amarillo) u oblicuo (rosa)

- El *astigmatismo refractivo* es el resultado de la suma aritmética del astigmatismo corneal y del interno. Este será el astigmatismo que habrá que corregir refractivamente según el eje de orientación: como astigmatismo directo o a favor de la regla, donde la curvatura del meridiano vertical es mayor que la del horizontal, y su eje suele estar a 0°- 180° (también se incluyen los localizados entre 0° y 30°, así como entre 150° y 180°); o como inverso o en contra de la regla, donde la curvatura del meridiano horizontal es mayor que la del vertical, situados a 90° (también aquellos cuyo eje esté entre 60° y 120°); o como astigmatismo oblicuo, cuyo eje está comprendido entre 30° y 60° o entre 120° y 150° (Figura 3).³⁵

1.2.- La Córnea

1.2.1.- FISIOLÓGÍA E HISTOLOGÍA

La función visual depende del correcto funcionamiento de varias estructuras oculares y una de ellas es la córnea. La córnea constituye una unidad estructural y funcional debido a que es un tejido óptico transparente, incoloro, avascular, provisto de terminaciones nerviosas y carente de vasos linfáticos. Actúa como superficie refractiva para transmitir la luz y enfocar la imagen sobre la retina, proporciona una barrera física con el medio ambiente y gracias a los componentes celulares y químicos de la conjuntiva y de la película lagrimal, la superficie corneal sirve de protección contra los potenciales agentes patológicos.³⁶

La superficie corneal anterior está cubierta por la película lagrimal mientras que la superficie corneal posterior está directamente bañada por el humor acuoso. El limbo corneal está altamente vascularizado y contiene un reservorio de células madre, siendo éste una zona de transición entre la córnea transparente y la esclera opaca.³⁶

La córnea anterior es una superficie convexa, esférica y transversalmente ovalada debido a la escleralización en la zona superior e inferior.³⁷ En humanos adultos la córnea mide de 11,0 a 12,0 mm en el diámetro horizontal y de 9,0 a 11,0 mm en el diámetro vertical y su grosor muestra un gradiente que aumenta gradualmente desde el centro con unas 520 µm hacia la periferia con unas 670 µm.³⁸

La **curvatura** de la córnea tampoco es constante, siendo esta más curva en el centro y menos en la periferia, proporcionando una asfericidad de aproximadamente $Q = -0.3$. Los valores promedio de la población para los radios de curvatura en los 3 mm centrales, donde la superficie corneal se considera casi esférica, oscilan entre los 7,5 mm y 8,0 mm para la superficie anterior y 6,5 mm para la superficie posterior.³⁸

Para realizar el cálculo del **poder refractivo** de la córnea debemos tener en cuenta los índices de refracción de sus interfases anterior y posterior, así como de las propiedades de transmisión del propio tejido. Estos índices son 1,00, 1,336, 1,376 y

1,336 en el aire, la película lagrimal, el tejido corneal y el humor acuoso respectivamente. Podemos calcular la potencia de su superficie aplicando la fórmula $(n' - n / R)$ teniendo en cuenta que R es el radio de curvatura en metros y n y n' los índices de refracción de las superficies. Para un radio de curvatura entre 7,5mm y 8,0 mm la potencia de la córnea es de 40,0 a 44,0 D.³⁶

La córnea debe sus propiedades ópticas a su transparencia, la uniformidad en su superficie y su índice de refracción. Debido a éstas, es capaz de transmitir la luz y proyectarla sobre la retina con la ayuda del enfoque del cristalino.³⁷

Esta transparencia corneal se debe en parte a la uniformidad de sus componentes. Posteriormente se hará referencia a la disposición especial de las fibras de colágeno, la alineación de los queratocitos (células estromales) y sus prolongaciones que en estado quiescente no van a interferir en la transparencia corneal. Si la separación entre las fibras de colágeno y el diámetro de las mismas difieren de la considerada normal, la córnea experimentará una falta de transparencia, ya que los rayos de luz incidentes se dispersarían de forma aleatoria.^{37, 38}

En cuanto al **aporte nervioso**, la córnea, al ser un tejido avascular, recibe la regulación necesaria para su reparación por medio de la alta inervación que posee. De hecho, es uno de los tejidos más inervados y, por tanto, más sensibles del cuerpo humano. La densidad de las terminaciones nerviosas en la córnea es de 300 a 400 veces mayor que en la piel. Una degeneración de los nervios sensoriales de la rama del trigémino puede dar lugar en la córnea a un retraso en la curación del daño corneal como sucede en la úlcera corneal neurotrófica.³⁹

El origen de los nervios corneales son los nervios ciliares de la rama oftálmica del nervio trigémino. Estos nervios ciliares se unen formando el anillo perilimbar periférico y las fibras nerviosas penetran en la córnea en el estroma más profundo y se dirigen radialmente hacia las capas más superficiales formando el plexo subepitelial.³⁹ Para mantener la transparencia corneal, las fibras nerviosas corneales pierden su mielina muy cerca del punto donde penetran en la córnea, a nivel de la capa de Bowman, y terminan al mismo nivel en el que se encuentran las células aladas del epitelio. Si el epitelio corneal superficial se pierde, las terminaciones nerviosas quedarán expuestas dando lugar a un dolor ocular severo.^{39, 40}

Estudios de microscopía electrónica informan de la presencia de una terminación por cada 20 micras de córnea, lo que equivale a 2500 terminaciones por mm². Dado que la superficie de la córnea es aproximadamente 130 mm² existen más de 325.000 nervios que finalizan en el epitelio.³⁸

Respecto al **aporte de oxígeno y nutrientes**, aunque la córnea es un tejido avascular, sí que contiene factores derivados de la sangre cuyo papel es crucial en el metabolismo corneal y en la curación de las heridas. Las arterias ciliares anteriores, que provienen de la arteria oftálmica, forman una arcada vascular en la región limbal

corneal y se anastomosan con los vasos derivados de la rama facial que proviene de la arteria carótida externa. Por lo tanto, podemos afirmar que la córnea está nutrida mediante componentes sanguíneos aportados por las arterias carótidas interna y externa.⁴¹

Las células epiteliales y endoteliales son metabólicamente activas por lo que requieren adenosin trifosfato (ATP) como fuente de energía en condiciones aeróbicas. El ATP se obtiene a partir de la glucólisis por lo que el aporte de glucosa y oxígeno es esencial para mantener el metabolismo normal de las células corneales y para mantener las funciones propias de la córnea.⁴¹ La glucosa llega a la córnea por difusión desde el humor acuoso; sin embargo, el oxígeno proviene de la lágrima, la cual lo capta directamente del aire. Debido a esta forma de captación de oxígeno la exposición de la película lagrimal directamente a la atmósfera es necesaria para la oxigenación corneal y, por tanto, la interrupción del aporte de oxígeno a la córnea puede dar lugar a hipoxia corneal y, como consecuencia, edema.⁴¹

Las células que forman la córnea están distribuidas en tres capas diferenciadas: epitelio, estroma y endotelio y, además, se pueden observar dos interfases: la capa de Bowman y la membrana de Descemet. Los tipos de células que componen la córnea son: células epiteliales, queratocitos o fibroblastos estromales y células endoteliales. Debido a la funcionalidad que posee la córnea, los componentes celulares interactúan entre ellos para mantener su integridad y su función mediante una disposición precisa de varios componentes que contribuyen a la transparencia y a la fuerza que posee el tejido corneal.^{42, 43}

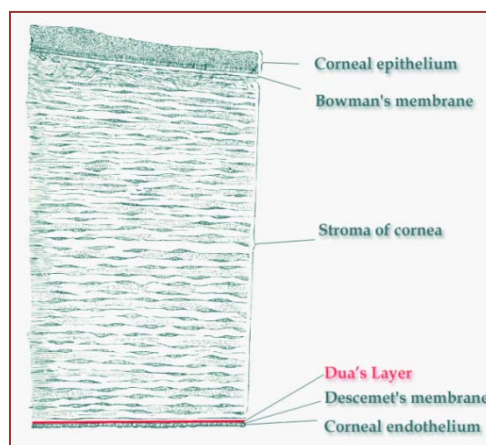


Figura 4. Corte histológico de la córnea que muestra las seis capas: epitelio, capa de Bowman, estroma, capa de Dua, membrana de Descemet y endotelio

CAPAS DE LA CÓRNEA

1.2.1.1.- EL EPITELIO

Formado por células epiteliales estratificadas no queratinizadas. Su espesor es aproximadamente de 50 μm , lo que constituye un 10% del espesor total de la córnea .

Este epitelio está compuesto de 5 ó 6 capas de células y 3 tipos de células epiteliales distintas: células superficiales, células aladas y células columnares basales. Las células columnares basales se encuentran adheridas a la membrana basal subyacente, contigua a la capa de Bowman. Sólo las células basales del epitelio corneal proliferan, las células hijas se diferenciarán en células aladas y, conforme van emergiendo a la superficie, se van diferenciando en células superficiales. Este proceso de diferenciación se lleva a cabo en un período de 7 a 14 días tras los cuales las células superficiales se descaman y se vierten en la película lagrimal.^{42, 43}

Una de las funciones del epitelio corneal es ser una barrera frente a agresiones externas y esto se consigue mediante unas uniones complejas entre células epiteliales adyacentes. Estas uniones van a prevenir que determinados agentes puedan penetrar en capas más profundas de la córnea. Por tanto, las interacciones célula-célula y célula-matriz, son importantes para el mantenimiento de la estructura normal estratificada y, por supuesto, para las funciones fisiológicas del epitelio corneal.³⁶

Las células epiteliales superficiales forman parte del epitelio corneal superficial. Forman 2 ó 3 capas celulares, en contraste con lo que sucede en el epitelio de la piel. La superficie de las células está formada por microvellosidades para facilitar a la mucina presente en la lágrima su adherencia a la superficie corneal. Debido a que las células superficiales epiteliales son células ya diferenciadas, no proliferan. La membrana de las células epiteliales está embebida de numerosas moléculas de glicoproteínas y glicolípidos. Estas moléculas forman el glicocalix y confieren propiedades hidrofílicas a la superficie corneal anterior.^{42, 43}

Las uniones entre las células superficiales del epitelio corneal se producen mediante desmosomas, uniones adherentes y uniones fuertes, que serán las responsables del paso de sustancias hacia el interior de la córnea.

La siguiente capa de células epiteliales que nos encontramos son las células epiteliales aladas situadas bajo las células superficiales. Se estructuran en 2 ó 3 capas de células. Estas células están en un estado intermedio de diferenciación entre las células basales y las superficiales. Son ricas en tono-filamentos intracelulares compuestos de queratina y su membrana celular está interdigitada para permitir la unión entre ellas mediante uniones complejas (desmosomas, uniones adherentes y uniones gap o en hendidura).⁴²⁻⁴⁴

La capa más profunda del epitelio que descansa sobre la membrana basal es la capa de las células epiteliales basales. Esta capa de células columnares descansa en la membrana basal, tiene una actividad mitótica importante y las células descendientes de las basales epiteliales van a dar lugar a las células aladas y, posteriormente, a las células superficiales. En esta capa las células basales vecinas están interdigitadas lateralmente, y presentan uniones en hendidura, uniones adherentes y desmosomas. La superficie posterior de las células basales es plana y se apoya sobre la membrana basal. Las células basales están unidas a la membrana basal por hemidesmosomas

mediante anclajes de fibras de colágeno tipo VII que secretan las propias células. Las fibrillas de anclaje de colágeno penetran en la membrana basal y cursan dentro del estroma donde forman placas de anclaje junto con el colágeno tipo I, que es el mayor componente del estroma.⁴²⁻⁴⁴

Para mantener el epitelio sus células están continuamente renovándose, manteniendo la estructura del mismo en capas. Son bien conocidos los movimientos centrípetos que se observan en las células epiteliales, así como el hecho de que sólo las células basales epiteliales son capaces de proliferar.⁴⁵

La existencia de las células madre localizadas en el limbo también ha sido bien demostrada. El epitelio limbar exhibe una mayor actividad proliferativa y sus células presentan una diferenciación más baja que las células del epitelio corneal. Las células limbares son un tipo de células madre indiferenciadas porque no expresan la queratina específica del epitelio de la córnea. Por tanto, la reparación de los defectos epiteliales sucede en tres fases caracterizadas por migración de células epiteliales, proliferación y diferenciación, dando lugar a una restauración de la estructura estratificada del epitelio.⁴⁵

Otro factor importante en la curación de las heridas en el epitelio corneal es el papel fisiológico de la inervación corneal. La pérdida de sensibilidad corneal da lugar a una rotura de la integridad normal de la córnea.⁴⁶⁻⁴⁸ La inervación proviene de la rama oftálmica del nervio trigémino y uno de los neurotransmisores observados en la córnea es la sustancia P, que es la encargada de regular varios procesos fisiológicos, incluyendo la extravasación de plasma, la vasodilatación y la liberación de la histamina de los mastocitos. La denervación del trigémino y, como consecuencia, la reducción de la sustancia P en la córnea, da lugar a cambios tróficos en la misma.^{40, 49}

1.2.1.2.- LA CAPA DE BOWMAN

La capa de Bowman, visible con microscopía óptica, aparece como la interfase entre el epitelio corneal y el estroma. Tiene 12 μm de espesor, está formada por fibras de colágeno y proteoglicanos, siendo su principal función la de anclaje. Las fibras de colágeno en la capa de Bowman son de colágeno tipo I y tipo III y el diámetro es de 20 a 30 nm, menor al que tienen las fibras de colágeno en el estroma corneal (22,5 a 35 nm). El colágeno tipo IV y VII están presentes en los complejos de anclaje.^{42, 43}

La superficie anterior de esta capa está definida por su superficie de contacto con la lámina densa de la lámina basal epitelial. Existen poros que probablemente actúen como canales a través de los cuales los axones de los nervios corneales viajan para llegar al epitelio.^{42, 43}

En la zona posterior de la capa de Bowman hay haces de fibras de colágeno relativamente grandes que van desde las regiones medias del estroma a terminar en esta capa. Estos haces mantienen una cohesión entre el estroma y la capa de Bowman,

de tal forma que dicha capa no se puede separar del estroma como una sábana, como se puede hacer con la de Descemet.^{42, 43}

Las funciones biológicas atribuidas a la capa de Bowman se han trasladado a la membrana basal y, de hecho, en muchos mamíferos no hay evidencias de esta capa y, sin embargo, siguen teniendo una estructura epitelial bien organizada, por lo que el rol fisiológico de la capa de Bowman aún no está claro.^{42, 43}

1.2.1.3.- EL ESTROMA

El estroma corneal constituye la porción mayor de la córnea, más del 90%. Las principales funciones de la córnea, incluyendo su fuerza, su estructura estable y su transparencia, son atribuidas a las propiedades anatómicas y bioquímicas del estroma. La disposición uniforme y la continua producción y degradación de las fibras de colágeno en el estroma son esenciales para mantener la transparencia corneal.^{42, 43}

Si estudiamos el estroma corneal desecado vemos que está formado por colágeno (68%), queratocitos (10%), proteoglicanos (9%), sales, proteínas y otras sustancias.³⁷ En la córnea humana el colágeno a nivel estromal presenta una estructura altamente organizada. Los distintos tipos de colágeno corneales son importantes funcionalmente para establecer la transparencia del tejido y la resistencia tensil. El estroma corneal está compuesto predominantemente de colágeno tipo I, pero también por cantidades menores de colágeno tipo III, V y VI.^{50, 51} También se ha encontrado colágeno tipo XII distribuido periódicamente con las fibras y colágeno XIV.⁵³

Aunque el índice refractivo de las fibras de colágeno (1,47) es distinto al de la matriz extrafibrilar (1,35), el tamaño tan uniforme de las mismas y de los espacios entre fibras, junto a la direccionalidad predominantemente paralela de dichas fibras, da como resultado un conjunto de fibras altamente organizado, que permite la transparencia de la córnea debido al fenómeno de la interferencia destructiva.^{50, 51}

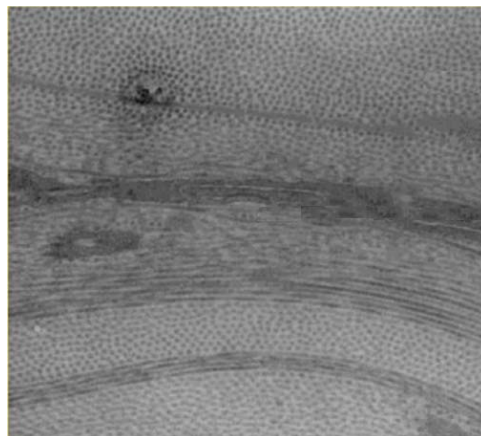


Figura 5. Estroma corneal bajo microscopía electrónica.
Estructura lamelar y organizada de las fibras de colágeno

Este fenómeno está causado porque el diámetro medio de las fibras de colágeno y la distancia media entre fibras en el estroma corneal es homogéneo y es menor que la mitad de la longitud de onda del espectro de luz visible (400 -700 nm). Este anclaje anatómico es el responsable del hecho de que la dispersión de un rayo de luz incidente por cada fibra de colágeno se cancela por la interferencia de otros rayos dispersados por otra fibra. Por tanto, si el diámetro o la distancia entre fibras de colágeno varían o se convierte en heterogéneo, como sucede en casos de fibrosis o edema, los rayos incidentes serían dispersados de forma aleatoria y la córnea perdería su transparencia.⁵³

En cuanto a los componentes celulares estromales, los queratocitos son las células predominantes, que se remplazan cada 2 ó 3 años. Tienen forma de huso y están esparcidos entre las lamelas estromales. Estas células tienen procesos largos y están conectados con las células vecinas mediante uniones gap. Los queratocitos forman una red tridimensional, son similares a los fibroblastos y poseen un citoesqueleto intracelular extenso que incluye prominentes filamentos de actina.⁴⁴

Los queratocitos permanecen en un estado quiescente en la córnea sana pero se activan rápidamente en respuesta a varios tipos de agresiones al estroma transformándose en miofibroblastos. Estos reparan el tejido estromal mediante la producción de matriz extracelular, enzimas que degradan el colágeno, metaloproteinasas y citoquinas. Por tanto su acción contribuye a cerrar la herida.⁴⁴

En respuesta a un daño agudo, los queratocitos entran en mitosis, adoptan un fenotipo fibroblástico y se mueven al área dañada.⁵⁴ Esta respuesta está regulada por el factor de crecimiento β (TGF β) y la activación hacia fibroblastos da como resultado el depósito de nueva matriz extracelular con una composición y unas propiedades de transmisión de la luz diferentes de las del estroma normal.⁵⁵

La mayoría de células en el estroma son queratocitos encargados de mantener el estroma corneal sintetizando y secretando colágeno tipo I, III, V, VI, XII, XIV, queratán sulfato, dermatán sulfato y metaloproteinasas, aumentando su densidad en respuesta a un daño y migrando hacia la zona dañada.⁵⁶

También están presentes los proteoglicanos, distribuidos entre las fibras de colágeno del estroma corneal. Están compuestos por una proteína central y cadenas de glicosaminoglicanos y se encargan de modular la fibrinogénesis del colágeno. Los glicosaminoglicanos por ellos mismos también presentan un papel importante independientemente del núcleo proteico al cual están adheridos, por tanto, pueden considerarse desde el punto de vista del núcleo proteico que poseen o de las cadenas de glicosaminoglicanos que lo forman.⁵⁶

El glicosaminoglicano más abundante en la córnea es el queratán sulfato. El resto son sulfato de condroitina y el dermatán sulfato. La función de los glicosaminoglicanos es absorber y mantener grandes cantidades de agua.⁵⁶

Las proteínas que componen el núcleo proteico del estroma corneal son lumican, keratocan, mimecan y decorin. El papel de los proteoglicanos aún no está claro pero sus funciones principales parecen ser mantener la transparencia corneal, la forma en condiciones fisiológicas y son los responsables de la turbidez que aparece en condiciones patológicas.⁵⁶

El agua, el colágeno, los proteoglicanos y los queratocitos trabajan juntos para establecer y mantener la córnea transparente, creando una estructura dura y resistente que mantiene intacta la integridad ocular.⁵⁶

1.2.1.4.- LA CAPA DE DUA

Recientemente (2013) Harmunder Dua et al, han propuesto esta capa de aproximadamente 10-15 μm . Hipotéticamente consiste en aproximadamente de 5 a 8 lamelas de colágeno tipo I predominantemente empaquetadas y con un diámetro de sus fibrillas de 24 nm. Se supone que la capa tiene una alta rigidez y, por lo tanto, podría ser importante en la biomecánica corneal. A pesar de su delgadez es muy resistente e impermeable al aire.⁵⁷

1.2.1.5.- LA MEMBRANA DE DESCOMET

La membrana de Descemet es la membrana basal del endotelio y aumenta su espesor desde el nacimiento (3 μm) hasta la edad adulta (8 - 10 μm en humanos).⁵⁸ El análisis histológico de esta membrana muestra que se encuentra estratificada en una fina capa de unas 0,3 μm adyacente al estroma no adherida, una zona anterior adherida al estroma (de 2 a 4 μm) y una zona amorfa posterior no adherida (mayor de 4 μm), esta última es depuesta por el endotelio a lo largo de la vida. No existen hemidesmosomas u otras uniones de anclaje entre la membrana de Descemet y el endotelio.³⁶

Al encontrarse localizada entre el endotelio y el estroma, cualquier intercambio de sustancias entre éste y el humor acuoso tiene que atravesar tanto la membrana de Descemet como el endotelio. El endotelio representa una barrera débil, bastante permeable, permitiendo el paso de iones y agua desde el humor acuoso al estroma, y el intercambio entre el humor acuoso y el estroma no parece encontrarse afectado por la membrana de Descemet.⁵⁹⁻⁶⁰

1.2.1.6.- EL ENDOTELIO

El endotelio es una capa simple de células, de 400.000 a 500.000 células endoteliales, derivadas de la cresta neural que cubren la superficie posterior de la membrana de Descemet en forma de mosaico bien organizado. Las células son

uniformes, tienen un espesor de 5 μm y un ancho de 20 μm , son poligonales, de forma hexagonal en su mayoría⁵² y están directamente en contacto con el humor acuoso de la cámara anterior (Figura 6).⁴⁴

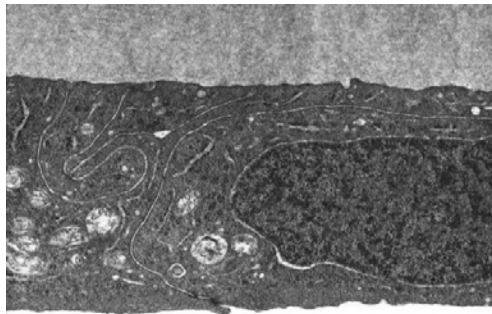


Figura 6. Imagen de una célula endotelial bajo microscopía electrónica

La densidad celular endotelial va disminuyendo con la edad, desde el nacimiento (5.000 cel. / mm^2) hasta la edad adulta (3.500 cel. / mm^2 en un adulto).⁴⁴

Las células endoteliales son metabólicamente activas, ya que contienen núcleos grandes con abundantes orgánulos citoplasmáticos, mitocondrias, retículo endoplasmático y aparato de Golgi.⁵²

El daño endotelial se repara por la migración y la ampliación de las células endoteliales restantes. El coeficiente de variación del tamaño celular proporcionado por el microscopio especular, cuyo valor en una córnea normal es de 0,25, es el índice más sensible de la disfunción endotelial. El incremento de este valor implica una variación en el tamaño de las células y se denomina polimegatismo.⁴⁴

Otro parámetro morfométrico del estado del endotelio es la hexagonalidad, que, en este caso, va a proporcionar información sobre el proceso de reparación de la herida endotelial. En una córnea sana alrededor del 70-80% de las células son hexagonales. Sin embargo un daño endotelial puede dar como resultado una disminución del valor de hexagonalidad, a lo que se denomina pleomorfismo.⁴⁴

El mantenimiento del endotelio corneal es crucial, ya que el daño endotelial da lugar a edema corneal, por lo que un índice indirecto de la función biológica global del endotelio será el espesor corneal. El endotelio tiene una importancia fundamental en la prevención de la edematización estromal, siendo esta su principal función.^{61, 62}

1.2.2.- FACTORES QUE DETERMINAN LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DE LA CÓRNEA

1.2.2.1.- COMPONENTES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Los glicosaminoglicanos (GAG) y los proteoglicanos (PG) desempeñan un papel esencial en el ensamblaje de la matriz extracelular (MEC) y su transparencia. En general se entiende que los proteoglicanos del sulfato de queratano regulan el diámetro de las fibrillas de colágeno, mientras que los proteoglicanos del dermatán sulfato determinan el espaciamiento interfibrilar y las propiedades de adhesión laminar.⁶³ Los GAG interfieren con el colágeno solo de forma electrostática⁶⁴ y, por lo tanto, apenas afectan a la nucleación o el crecimiento, pero se requieren los GAG para sulfatar las proteínas del núcleo de PG. Se ha sugerido⁶⁵ particularmente que las proteínas nucleares deglicosiladas, especialmente ricas en leucina, pueden modular la fibrilogénesis del colágeno y, por tanto, desempeñar un papel importante en varios trastornos ectásicos corneales: en el queratocono, la degeneración marginal pelúcida y la distrofia corneal, donde la cantidad de proteoglicanos queratán sulfato altamente sulfatados se reduce⁶⁶ o está ausente. Además, las córneas queratocónicas muestran una cantidad reducida de proteoglicanos de sulfato de condroitina altamente sulfatados (CS-PG) y una proporción aumentada de glucosaminoglicanos: galactosaminoglicanos.⁶⁷ La cantidad de GAG ácidos se correlaciona directamente con el grado de organización de fibras de colágeno a lo largo del estroma corneal humano.^{67, 68}

Las diferencias en la composición de GAG y PG son concomitantes con modificaciones fisiológicas.⁶⁹ Las proporciones de GAG y PG dependen fuertemente de la cantidad de oxígeno disponible. Estudios sobre córnea y cartílago concluyen que el sulfato de queratán (KS), en lugar del sulfato de condroitina (CS), se produce en condiciones de deficiencia de oxígeno.⁷⁰ Esto puede explicar por qué el KS domina en el estroma posterior.⁷¹ Además, en animales grandes con grosores corneales altos, como vacas, cerdos o humanos: la proporción KS-GAG alcanza hasta el 60-70%, mientras que en animales pequeños, como los ratones, el KS está completamente ausente.⁷¹ Además, las modificaciones ambientales, como el porte de lentes de contacto, tienen el potencial de aumentar la proporción de KS-PG a costa de los CS-PG. Generalmente se entiende que los KS-PG estabilizan las fibrillas de colágeno a corto plazo, mientras que los PG de sulfato de condroitina y dermatán sulfato estabilizan varias fibrillas hasta laminillas.⁷² Por lo tanto, una disminución de los CS-PG debilita potencialmente la córnea y facilita el desarrollo de ectasia corneal.

Organización de las laminillas de colágeno

La orientación de las fibrillas de colágeno determina la transparencia de la córnea, así como las propiedades del material dependientes de la dirección y se correlaciona con la agudeza visual (AV) entre especies.⁷³ Estas fibras transcurren paralelas entre sí siguiendo dos orientaciones preferentes (Figura 7): horizontal (nasal-

temporal) y vertical (superior-inferior),^{74,75} modificándose hacia la periferia, donde adquieren una dirección preferentemente circunferencial.^{76,77}

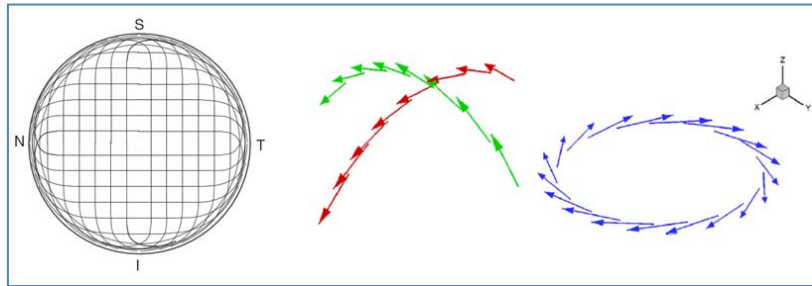


Figura 7. Modelo de orientación de las fibras en la córnea humana (izquierda). Esquema de las direcciones de las fibras de colágeno en córnea y limbo (derecha)

Los estudios de cristalografía en tejidos *ex vivo* muestran que las fibras de colágeno humano están ortogonalmente orientadas en el centro y circunferencialmente hacia el limbo. La orientación ortogonal proporciona la mayor AV y se espera que mantenga mejor la forma corneal, seguida de la orientación vertical (tití, caballo, vaca) antes de la orientación circunferencial (cerdo, conejo). Se ha sugerido que las diferencias en la disposición del colágeno estromal pueden ser debidas a movimientos específicos de los ojos, que activan los músculos rectos extraoculares de una cierta manera y provocan fuerzas de compensación en las cuales las fibras de colágeno se alinean.⁷³

En la córnea humana, las fibras están más densamente empaquetadas en la córnea peripupilar.⁷⁸ Además, la microscopía óptica no lineal encontró un entrelazamiento más fuerte y unos ángulos más pronunciados de las fibras de colágeno en la córnea anterior que en la posterior,⁷⁹ lo que se correlaciona con un mayor esfuerzo elástico en la parte anterior en comparación con la posterior.⁸⁰ La organización del colágeno se altera en ciertas patologías progresivas como el queratocono, lo que demuestra su importancia para mantener la forma corneal.⁸¹

1.2.2.2.- HIDRATACIÓN / PRESIÓN OSMÓTICA

El grado de hidratación de la córnea no sólo afecta a su transparencia sino también a su módulo de elasticidad: cuanto más hidratado esté el tejido corneal, menor será su módulo de elasticidad,⁸² lo que puede derivarse de un apego del colágeno alterado a los PG y/o a los GAG basado en su interacción iónica. Las propiedades de hinchazón del tejido corneal no son impulsadas por la presión puramente osmótica, sino que también surgen de la exclusión de electrolitos debido al volumen de las fibrillas de colágeno.⁸³ Con espesor de 666 μm , las córneas porcinas muestran una hidratación de 3,36 mg H₂O/mg de peso seco y una presión de hinchazón de 52 mmHg.⁸⁴

1.2.2.3.- LAS CAPAS CORNEALES Y SU IMPORTANCIA PARA LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS

Debido a la diferente orientación y densidad del colágeno, cada capa corneal contribuye en mayor o menor medida a la resistencia biomecánica global. El epitelio y el endotelio como capas celulares puras no contribuyen directamente a la rigidez corneal. Elsheikh et al. mostraron, a partir de ojos de donantes humanos, que la contribución del epitelio a la rigidez corneal es mucho menor que la del estroma y, por tanto, su participación biomecánica puede ser despreciada.⁸⁵ Sin embargo, estas capas celulares pueden afectar indirectamente a la rigidez corneal regulando su hidratación. En la membrana de Bowman, las láminas de colágeno están más densamente empaquetadas y se considera de gran importancia para la estabilidad corneal tras la cirugía ablativa con láser.⁸⁶ El estroma representa la mayor parte de la córnea y, por lo tanto, es la capa que define principalmente las propiedades biomecánicas de la misma. En los estudios en los que se ha supuesto que la córnea es un material no estratificado, éstos se refieren típicamente al estroma. La membrana pre-Descemet, también conocida como capa de Dua, ha sido descubierta recientemente. Debido a su resistencia mecánica, se ha postulado que contribuye significativamente a la rigidez corneal.⁸⁷

1.2.2.4.- ENFERMEDADES ASOCIADAS A LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS CORNEALES

Se sabe que varias enfermedades sistémicas alteran la rigidez corneal. Los pacientes diabéticos tienen un mayor factor de resistencia corneal, medido por el Analizador de Respuesta Ocular (ORA: *Ocular Response Analyzer*).⁸⁸ Además, la diabetes tiene un efecto protector sobre la tasa de incidencia y la gravedad de las enfermedades corneales degenerativas como el queratocono (QC).⁸⁹ Se supone que la presencia de productos finales de glicación avanzada en córneas diabéticas conduce a un aumento del entrecruzamiento del colágeno corneal o crosslinking (CXL) no enzimático del tejido corneal que proporciona rigidez adicional.⁹⁰

Por el contrario, la MEC de la córnea queratocónica está desproporcionalmente degradada, conduciendo a una pérdida de orientación de las fibrillas de colágeno,⁸¹ un debilitamiento biomecánico y un abombamiento excesivo de la córnea en forma cónica.^{91,92} Se ha descrito una susceptibilidad al QC con la trisomía 21, la amaurosis congénita de Leber, el síndrome de Ehler-Danlos y la osteogénesis imperfecta.⁹³ Las últimas dos enfermedades afectan directamente a la síntesis de colágeno y la ectasia corneal surge potencialmente de una red inestable de colágeno. En la trisomía 21 y la amaurosis congénita de Leber, el origen de la degradación corneal aún no está claro. Varios estudios han sugerido que tanto la predisposición genética como los factores ambientales son necesarios para la manifestación del QC.⁹³

1.2.2.5.- FLUCTUACIONES HORMONALES

Los cambios en la rigidez corneal también se han asociado a las fluctuaciones hormonales: el aumento de los niveles de estrógenos durante el ciclo menstrual se correlacionó con un aumento del espesor corneal;⁹⁴ una disminución de la histéresis corneal y una disminución del factor de resistencia corneal,⁹⁵ medida con el ORA; también se han reportado casos que mostraban inicio o progresión de ectasia corneal en embarazos⁹⁶ y en presencia de niveles patológicos reducidos de hormonas tiroideas.⁹⁷ La administración de estrógenos a córneas *ex vivo* reduce la rigidez biomecánica en un 36%.⁹⁸

1.2.2.6- FACTORES AMBIENTALES

Poco se sabe sobre la influencia de los efectos ambientales sobre la biomecánica corneal. Mientras que el frotamiento de los ojos se ha asociado con el QC, se ha reportado que el envejecimiento⁹⁹ y el consumo de tabaco¹⁰⁰ han demostrado el endurecimiento del tejido corneal y la reducción de la incidencia de QC.¹⁰¹ El frotamiento ocular induce traumatismo ocular y puede desencadenar inflamación aumentando la degradación de la MEC. En contraste, el envejecimiento conduce a la acumulación de productos finales de glicación y el humo del cigarrillo contiene aldehídos, los cuales producen CXL no enzimático entre las moléculas de colágeno proporcionando rigidez adicional.¹⁰²

Los cambios en la estructura del colágeno por el envejecimiento se atribuyen a un crecimiento tridimensional de las fibrillas de colágeno.¹⁰³ De este modo, el diámetro de la fibrilla de colágeno, el período axial y el aumento intermolecular del espacio de Bragg,¹⁰³ que puede atribuirse a un aumento progresivo en el número de enlaces cruzados no enzimáticos a lo largo de los años.¹⁰⁴ Generalmente, las córneas se intensifican en el meridiano horizontal con la edad, lo que aumenta el astigmatismo contra la regla entre los pacientes mayores.¹⁰⁵

1.2.3.- DESCRIPCIÓN DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DE LA CÓRNEA

Similar a la mayoría de los tejidos biológicos, la córnea tiene propiedades viscoelásticas. Aquí, la elasticidad se refiere a las propiedades estáticas de un material y surge de las características de tracción de la microestructura de colágeno. La viscosidad se refiere a las propiedades dinámicas (es decir, dependientes del tiempo) y surge de los reordenamientos no covalentes de la MEC, tales como la difusión del agua y las interacciones electrostáticas entre los GAG y el colágeno.¹⁰⁶

1.2.3.1.- PROPIEDADES ELÁSTICAS

Las propiedades elásticas describen la respuesta de deformación inmediata a la aplicación de una fuerza mecánica, fundamentalmente de las fibras de colágeno. Al aplicar una carga sobre el tejido corneal no pretensado, al principio las fibras de colágeno se rizan dando como resultado una región en punta en el diagrama de tensión-deformación, véase la Figura 5a.¹⁰⁷ Solo cuando las fibras se vuelven rectas, el tejido se deforma elásticamente. Se supone que el estado fisiológico se encuentra entre el final de la región en punta y el comienzo de la región elástica. Cuando se aplica una carga mayor y se sobrepasa la región elástica, se produce una deformación plástica permanente y finalmente se rompe el tejido.¹⁰⁶

El parámetro elástico estándar es el módulo elástico estático, también conocido como módulo de Young. Se define como la pendiente de la tangente en el diagrama de tensión-deformación.¹⁰⁶

$$E = \frac{\Delta\sigma}{\Delta\varepsilon}$$

Los materiales elásticos lineales tienen un módulo elástico constante, mientras que en los materiales elásticos no lineales, como la córnea, el módulo elástico es una función de la tensión. Sin embargo, para una deformación muy pequeña, incluso los materiales elásticos no lineales se deforman linealmente. Las mediciones del módulo elástico corneal van desde 1,3 MPa¹⁰⁸ a 5 MPa¹⁰⁹ en humanos y desde 1,5 MPa¹⁰⁸ a 3 MPa¹¹⁰ en cerdos.

1.2.3.2- PROPIEDADES VISCOELÁSTICAS

Las propiedades del material viscoelástico describen la respuesta de deformación dinámica. Las propiedades tisulares dependientes del tiempo surgen de la redistribución molecular, pero también de la difusión osmótica como respuesta a la aplicación de una carga mecánica. La deformación viscoelástica es completamente reversible con el tiempo. En el diagrama de tensión-deformación se observa una histéresis (Figura 8b) entre el ciclo de carga y descarga, cuya área representa la energía perdida durante la deformación viscosa (por ejemplo, calor).¹⁰⁶

Una opción para definir propiedades viscoelásticas es usar el módulo dinámico, que está compuesto por la pérdida y el módulo de almacenamiento. El módulo dinámico E^* se basa en el hecho de que el esfuerzo y la tensión están desfasados en un material viscoelástico, véase la Figura 8d. Por lo tanto, se requieren pruebas a diferentes frecuencias. El módulo de almacenamiento (elástico) E' y el módulo de pérdida (viscoso) E'' se definen entonces por el retardo de fase δ entre el esfuerzo σ y la tensión ε :¹⁰⁶

$$E' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \cos \delta$$

$$E'' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \sin \delta$$

El módulo dinámico se puede calcular de la siguiente manera: $E^* = E' + i \cdot E''$. Este tipo de caracterización viscoelástica demostró que en las córneas porcinas el módulo de almacenamiento (2-8 kPa) era dominante sobre el módulo de pérdida (0,3-1,2 kPa).¹¹¹

Otra posibilidad para definir las propiedades viscoelásticas es usar una serie de n elementos de Prony. Por lo general, se realizan pruebas de carga y descarga y la carga se ajusta a la siguiente ecuación:

$$\sigma(t) = \sigma_\infty + \sum_{i=1}^n \sigma_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}}$$

donde σ_∞ es la carga infinita y σ_i la carga en un punto de tiempo dado τ_i . Dado que la carga ε_0 se mantiene constante durante la relajación de la carga, los módulos elásticos en un punto temporal dado t pueden calcularse fácilmente dividiendo $\sigma(t)$ por ε_0 . Ver también la Figura 8c. Este tipo de definición viscoelástica se ha aplicado en un estudio para analizar los parámetros biomecánicos en la deformación por pulso de aire.¹¹²

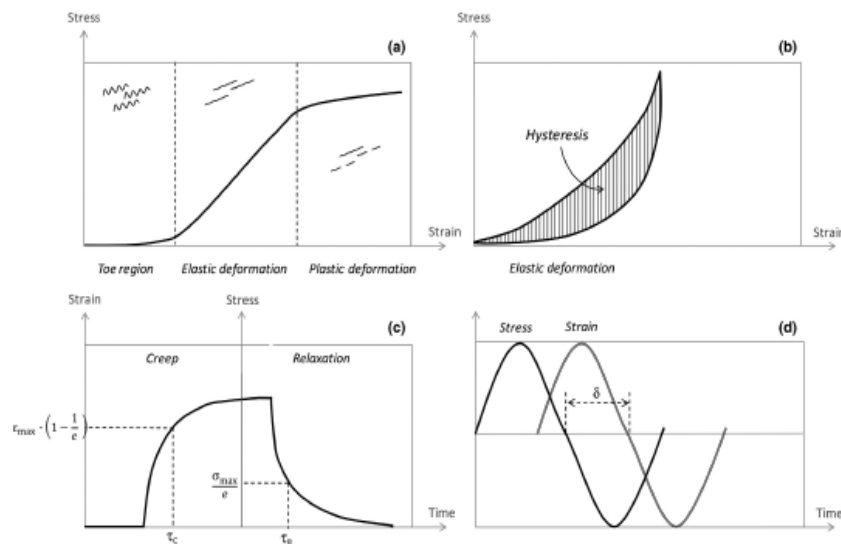


Figura 8. (a) Curva tensión-deformación para un material elástico. (b) Curva tensión-deformación para un material viscoelástico. (c) Fluencia y relajación del estrés en un material viscoelástico. (d) Retraso de fase entre el esfuerzo y la tensión en un material viscoelástico.

1.2.4.- RELEVANCIA CLÍNICA DE LA BIOMECÁNICA CORNEAL

1.2.4.1.- ESTABILIDAD CORNEAL DESPUÉS DE LA CIRUGÍA REFRACTIVA CON LÁSER

La ablación con láser tiene un efecto considerable sobre el equilibrio biomecánico de la córnea. Cuanto más delgado sea el lecho estromal residual (RSB) tras la cirugía, menor será el tejido para resistir la PIO y, por tanto, mayor será el riesgo de la denominada ectasia postoperatoria.¹¹³ Aunque los ojos con un trastorno ectásico pre-operatorio no diagnosticado corren mayor riesgo de desarrollar ectasia postoperatoria, los ojos sanos están en riesgo si hay demasiado tejido corneal ablacionado o un flap grueso creado.¹¹⁴ Es difícil predecir la cantidad máxima de ablación corneal necesaria para prevenir la ectasia postoperatoria para un paciente dado, ya que la rigidez corneal y el grosor varían entre los individuos. Sin embargo, el riesgo restante podría reducirse combinando la cirugía de ablación con láser con el tratamiento con CXL.¹¹⁵ Aparte del espesor corneal, la estabilidad refractiva posquirúrgica depende del proceso de cicatrización y del comportamiento de relajación dependiente del tiempo de la viscoelasticidad corneal.¹¹⁶ Sin embargo, se ha demostrado que el mayor cambio posquirúrgico en los parámetros biomecánicos ocurre tras la primera semana de la cirugía.¹¹⁷

Las contribuciones relativas sobre la biomecánica corneal de la delaminación lamelar y los cortes laterales a diferentes profundidades se estudiaron *in vitro* en córneas humanas mediante la interferometría de patrón de corte radial.¹¹⁸ La pérdida de la integridad estructural, medida por una carga corneal reductora, era mucho más pronunciada debido al corte vertical a través de las lamelas corneales, y proporcionalmente dependiente de la profundidad del corte. Mientras que la disección horizontal lamelar tenía un impacto leve no dependiente de la profundidad.¹¹⁸

1.2.4.2.- ORTOQUERATOLOGÍA

En lugar de la corrección refractiva directa, el objetivo de las lentes de contacto de ortoqueratología (OK) es inducir un cambio de la córnea de forma temporal, de modo que se corrige la refracción corneal durante el día, mientras que se portan las lentes de contacto durante la noche. Las OK tienen un diseño de geometría invertida en comparación con las lentes de contacto normales. El principio de acción se basa en las propiedades viscoelásticas del tejido corneal, que permiten mantener una deformación por tiempo limitado.¹¹⁹

Sin embargo, en lugar de la flexión corneal, se observaba un adelgazamiento del epitelio central y un engrosamiento del estroma corneal medio periférico con el uso de OK.¹¹⁹ Se puede suponer que la presión ejercida por las OK induce un gradiente osmótico que elimina líquido del epitelio central. Sin embargo, debido a diferencias individuales en la viscoelasticidad corneal, las lentes OK son más difíciles de ajustar que las lentes de contacto estándar.¹²⁰

La OK puede inducir algunos cambios biomecánicos que pueden ser monitorizados con los dispositivos actualmente disponibles para caracterizar la biomecánica corneal *in vivo*.^{121, 122} González-Meijome y colaboradores¹²² encontraron una tendencia hacia un efecto más rápido y una recuperación más rápida del efecto ortoqueratológico de las córneas con menor resistencia en términos de propiedades biomecánicas medido mediante el ORA en una muestra de ocho ojos. Específicamente, estos autores encontraron que la histéresis corneal (CH: *Corneal Hysteresis*) se correlacionaba significativamente con los cambios en la curvatura corneal y con el espesor corneal central (CCT: *Central Corneal Thickness*) durante el porte de las lentes y con cambios en la queratometría durante la recuperación. De acuerdo con estos hallazgos, los autores sugirieron que se podría lograr una respuesta y recuperación más rápidas con lentes de contacto de geometría inversa en las córneas con menor resistencia, pero esto debía confirmarse con una muestra mayor.¹²² Chen, Lam y Cho¹²¹ encontraron en una muestra de 20 miopes que el factor de resistencia corneal (CRF: *Corneal resistance factor*) disminuía con el aumento de horas de porte de las lentes OK, lo que confirmaba que el tratamiento de OK a corto plazo inducía alguna alteración en las propiedades biomecánicas de la córnea. Este hallazgo es consistente con los resultados reportados en 2013 por Yeh y colaboradores,¹²³ que mostraban una reducción en la CH. Asimismo, estos autores concluyeron que los individuos asiáticos, que tenían una CH inferior en su estudio, respondieron más lentamente al tratamiento ortoqueratológico.¹²⁴ Por lo tanto, los valores bajos de CH parecen ser un factor predictivo para una menor respuesta a la ortoqueratología en los jóvenes.

1.2.4.3.- EL ESPESOR DE LA CÓRNEA Y LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS

El grosor de la córnea y las propiedades biomecánicas están estrechamente relacionados. Por un lado, las propiedades biomecánicas determinan la extensión del tejido corneal bajo la carga de la PIO, lo que determina indirectamente el espesor corneal. Por otro lado, una córnea más gruesa puede resistir mejor la carga de la PIO que una más delgada y, por tanto, puede compensar parcialmente una baja rigidez biomecánica. El grosor de la córnea desempeña un papel esencial en las mediciones dependiendo de la deformación corneal, como en la tonometría.¹⁰⁶

1.2.4.4.- LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS

Una medición precisa de la PIO es esencial en el diagnóstico del glaucoma.¹²⁵ Debido a la limitada accesibilidad a la cámara posterior, la PIO suele medirse a través de la córnea. Si bien existen diferentes sistemas de contacto y sin contacto, los valores de PIO obtenidos están sesgados por el espesor corneal y sus propiedades biomecánicas: cuanto más delgada y débil es la córnea, menor es el valor obtenido. Esto constituye un problema importante en el diagnóstico de glaucoma, especialmente en pacientes intervenidos de cirugía refractiva con láser. Mientras que los nomogramas se han desarrollado para corregir la lectura de la PIO según el grosor de

la córnea, la corrección de la biomecánica corneal es más complicada. Además, la curvatura corneal también tiene un impacto en las mediciones tonométricas.¹²⁶

Las propiedades biomecánicas corneales constituyen un factor crítico que influye en las mediciones tonométricas. Utilizando un modelo biomecánico, Liu y Roberts¹²⁷ demostraron que las lecturas tonométricas de aplanación no siempre reflejan valores verdaderos de PIO. Estos autores concluyeron que las diferencias en la biomecánica corneal entre los individuos pueden tener un mayor impacto en las mediciones de la PIO que el espesor corneal o la curvatura.¹²⁷ Asimismo, Kwon y colaboradores mostraron que las propiedades biomecánicas de la córnea caracterizadas por el parámetro de rigidez “*Einit*” eran tan importantes como el CCT para influir en la PIO medida mediante el tonómetro de contacto Goldman.¹²⁸ Tranchina y colaboradores encontraron que la resistencia corneal a la aplanación inducida por los tonómetros de contacto o sin contacto era el factor más determinante para influir en las diferencias de PIO entre los tonómetros de aplanación.¹²⁹

Más recientemente, Khan estudió la relevancia de parámetros como el CCT, la curvatura anterior central, el grosor corneal periférico y la asfericidad corneal en la definición de una ecuación de corrección multiparamétrica para la tonometría de aplanación de Goldman basada en un modelo integral de simulación numérica de elementos finitos. Este autor encontró que los efectos individuales máximos de las variaciones en el espesor periférico, la asfericidad corneal, el grosor corneal central y la edad en la PIO mediante Goldman se estimaron en 0,25 mmHg por cada 100 μm , 0,073 mmHg por cada 0,1 μm , 1,9 mmHg por cada 100 μm , respectivamente, y el 24,3 % por cada 10 años de edad con relación a la PIO real.¹³⁰

Algunos autores han reportado valores de CH significativamente menores en diferentes tipos de ojos con glaucoma que en ojos sanos.¹³¹⁻¹³³ Esta alteración biomecánica es especialmente útil para el diagnóstico precoz del glaucoma de tensión normal y también para la evaluación del riesgo de glaucoma en combinación con el CCT.^{132,133}

Los estudios que caracterizan las variaciones diurnas en los parámetros biomecánicos muestran un perfil estable durante las adquisiciones sin variación estadísticamente significativa.^{134, 135} Por lo tanto, las variaciones en las características biomecánicas de la córnea explican solo una pequeña proporción del cambio en las mediciones de la PIO.¹³⁴

Después de la cirugía LASIK (*Laser assisted in situ keratomileusis*; técnica descrita en el punto 1.3.1.3.3), la fuerza biomecánica de la córnea se reduce por el corte lamelar, de manera que la PIO medida debe ser corregida en 0,75 mmHg.¹²⁴ Considerando los cambios en el CCT y en la curvatura después del LASIK, se puede obtener un valor corregido de PIO mediante la siguiente expresión:

$$\text{PIO (real)} = \text{PIO (medida)} + (540 - \text{CCT}) / 71 + (43 - \text{Km}) / 2,7 + 0,75$$

En cuanto al ORA, las mediciones de la PIO compensada cornealmente (PIOcc), proporcionan una estimación de la PIO menos influenciada por las propiedades corneales que las proporcionadas por la tonometría de aplanación de Goldman.¹³⁶ Esto también ocurre con las mediciones proporcionadas por el tonómetro de contorno dinámico Pascal.¹³⁷

En cuanto al Corvis ST, Reznicek et al. demostraron que la obtención del CCT y la medición de la PIO con este dispositivo revelaron una buena repetibilidad y una buena precisión en sujetos sanos y pacientes con hipertensión ocular y glaucoma en comparación con la paquimetría (PQT) de ultrasonidos estandarizada o la tonometría de aplanación Goldman.¹³⁸

Recientemente Vinciguerra et al. confirmaron, tras el análisis de los parámetros dinámicos de respuesta corneal con respecto a la bPIO (PIO biomecánicamente corregida), el CCT y la edad, que los hallazgos de la literatura respecto a la PIO y el CCT son factores de confusión importantes para la evaluación biomecánica *in vivo* y agregan la influencia de la edad. El radio de concavidad más alto, el radio cóncavo inverso, la relación de amplitud de deformación y la relación de amplitud de deflexión eran buenos parámetros para evaluar la biomecánica corneal *in vivo* debido a su relativa independencia de la PIO y su correlación con el CCT y la edad. Además, introdujeron rangos de valores normativos que proporcionaban, por primera vez, la posibilidad de interpretar la biomecánica corneal en el contexto de los valores normativos y la patología sospechosa en la práctica clínica.¹³⁹

1.2.4.5.- PARÁMETROS BIOMECÁNICOS CORNEALES DESPUÉS DE LA CIRUGÍA DE LA CATARATA

Una disminución en la CH y en el CRF en el postoperatorio temprano tras la cirugía de cataratas ha sido reportada por varios autores,¹⁴⁰⁻¹⁴³ con una recuperación de estos parámetros hasta los valores preoperatorios de 1 semana hasta 3 meses después de la operación, dependiendo del tipo de incisión corneal. Se descubrió que la técnica de microincisión proporciona parámetros biomecánicos corneales más estables que la facoemulsificación coaxial estándar al mes de la cirugía.¹⁴³ Los cambios en el grosor corneal tras la cirugía se han sugerido como el principal factor responsable de la alteración transitoria de la biomecánica corneal. Hager et al.¹⁴⁰ concluyeron que el edema corneal postoperatorio provocaba el cambio en las propiedades viscoelásticas corneales después de la cirugía de facoemulsificación, lo que resultaba en una menor capacidad de amortiguación de la córnea.

1.2.5.- REFUERZO DE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS CORNEALES

1.2.5.1.- TRATAMIENTO DE ENTRECruzAMIENTO DEL COLÁGENO CORNEAL O CROSSLINKING

El crosslinking (CXL) ^{144,145} es un método fotodinámico que se basa en la generación de radicales de oxígeno mediante la irrigación de riboflavina e irradiación de UV-A. Si bien la interacción de los radicales de oxígeno con el tejido de la córnea aún no se entiende completamente, la oxidación de la MEC conduce potencialmente a la formación de enlaces cruzados adicionales. Los estudios experimentales ¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ informan que la rigidez corneal aumentaba significativamente después del CXL y los estudios clínicos ¹⁴⁹⁻¹⁵⁰ pudieron demostrar que la progresión del QC podría ser detenido.

El tratamiento con CXL induce la apoptosis de los queratocitos en la córnea anterior. Por lo tanto, las consideraciones de seguridad endotelial actuales restringen el tratamiento a espesores corneales superiores a 400 μm con los ajustes de irradiación actuales usados en la práctica clínica. ¹⁵¹

De una a dos semanas después de la cirugía se puede observar una línea de demarcación a una profundidad de aproximadamente 300 μm , que potencialmente se deriva de un cambio en el índice de refracción y puede indicar la zona de rigidez cortical efectiva. ¹⁴⁹

Se ha demostrado que el CXL estabiliza la ectasia corneal a largo plazo. En un estudio *ex vivo*, la rigidez corneal aumentó en un 329 % en humanos y un 72% en córneas porcinas después del tratamiento con CXL. ¹⁵⁰

1.2.5.2.- TRATAMIENTO PROTEOGLICANO

Los proteoglicanos son un requisito esencial para la interacción y unión mutua de los componentes de la MEC. La decorina es un proteoglicano que pertenece a la familia de los proteoglicanos pequeños ricos en leucina (SRLP), caracterizados por poseer una región rica en leucinas con una cadena de GAG, bien del tipo condroitín sulfato (CS) o bien del tipo dermatán sulfato (DS), es un elemento regulador importante del conjunto de las fibrillas de colágeno. Los estudios sobre ratones *decorin-null* presentaron una estructura y organización de fibrillas de colágeno alterada especialmente en la córnea posterior. ¹⁵² El análisis de cristalografía de muestras corneales con una mutación de decorina truncada confirmó este hallazgo. ¹⁵³ Por lo tanto, la administración de la proteína de decorina a una córnea queratocónica tiene el potencial para restablecer la estructura del colágeno fisiológico y detener la ectasia progresiva. Un estudio experimental reciente mostró que la aplicación de decorina indujo una rigidez del 92% en ojos de cerdo. ¹⁵⁴ En comparación con el CXL con un 72% de rigidez en ojos porcinos, ¹⁵⁵ el tratamiento con decorina no requiere desepitelización ni irradiación UV y, por tanto, sería menos invasivo. Todavía no está

claro cuánto durará el efecto de rigidez y si se pueden obtener los mismos resultados *in vivo*.

1.2.5.3.-IMPLANTE DEL LENTÍCULO DE LA CIRUGÍA SMILE

El implante de lentículos SMILE (*Small Incision Lenticule Extraction*, técnica descrita en el punto 1.3.1.4) tiene como objetivo corregir la hipermetropía. Requiere un lentículo de un donante que se somete a cirugía de miopía de alta graduación, el cual es posteriormente implantado en la cavidad corneal previamente creada en el ojo del receptor. La adición de tejido central permite corregir la refracción.^{156, 157} Si bien el objetivo primario de esta cirugía es claramente refractivo, la adición local de tejido también tiene un efecto biomecánico: un aumento del espesor corneal reduce el estrés longitudinal que, a su vez, conduce a un aplanamiento de la curvatura corneal. Este aplanamiento involuntario actúa en contra de la inclinación central deseada, y podría explicar por qué sólo se lograba el 50% de la corrección refractiva esperada tras el implante lenticular SMILE.¹⁵⁶

1.2.5.4.- OTRAS TÉCNICAS

También, con la colocación de segmentos intraestromales (INTACS, Anillos de Ferrara) se produce un incremento periférico del espesor corneal y se induce un aplanamiento central, lo que provoca la estabilización y el aumento de la rigidez de la estructura corneal.¹⁵⁸

Por otra parte, la queratoplastia conductiva es una técnica basada en la emisión de radiofrecuencia para la corrección de la hipermetropía, que produce un aumento homogéneo de la temperatura en un área establecida del estroma corneal periférico, induciendo la contracción de las fibras colágenas y una respuesta biomecánica con aplanamiento corneal periférico y elevación central, aunque suele ser reversible.¹⁵⁹

1.3.- Introducción a la Cirugía Refractiva

La cirugía refractiva comprende una serie de técnicas cuyo empleo ha experimentado un auge en los últimos años y se define como un procedimiento quirúrgico para modificar los defectos de refracción de un ojo con el objeto de lograr la emetropía. Hoy día las dos formas refractivas básicas son la modificación de la superficie corneal mediante láser y la cirugía refractiva intraocular.¹⁶⁰

La cirugía refractiva intenta reducir la necesidad del uso de lentes oftálmicas, es decir las gafas, o de lentes de contacto, en aquellas personas que alcanzan niveles óptimos de visión con estos accesorios.¹⁶¹

El error refractivo provoca que la imagen de un objeto no se focalice en la retina resultando en una imagen borrosa localizada bien delante de la retina, en el caso de la miopía o bien por detrás de la misma en la hipermetropía.

Tradicionalmente, el desenfoque de la imagen retiniana se ha compensado con lentes oftálmicas montadas en gafas o con lentes de contacto, aunque en los últimos 30 años se ha extendido la corrección de la ametropía por medio de cirugía refractiva.

La estructura ocular que proporciona mayor potencia al ojo es la superficie anterior de la córnea que es responsable de un 60-70% del poder dióptrico total. El cristalino es la segunda.¹⁶² Esta característica de la cara anterior de la córnea hace que su cambio de curvatura se traduzca en un cambio de potencia ocular, por lo que algunas técnicas de cirugía refractiva se basan en modificar su curvatura convexa.

La miopía puede ser tratada aumentando el radio de curvatura central haciéndola más plana con menos potencia. El tratamiento de la hipermetropía consiste en lo contrario, es decir, disminuir el radio de curvatura central para aumentar su potencia dióptrica.

La historia de la cirugía refractiva del ojo es relativamente reciente. Desde la primera intervención realizada, las técnicas quirúrgicas están en constante evolución con el objeto de dar a los pacientes una buena calidad visual con el menor número de complicaciones y efectos secundarios.

Estas técnicas se pueden dividir en dos grandes bloques: corneales e intraoculares, detalladas a continuación:

1.3.1.- CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

Son aquellas técnicas que actúan sobre la superficie convexa anterior de la córnea haciendo que su cambio de curvatura se traduzca en un cambio de potencia ocular. A su vez se pueden dividir en:

1.3.1.1.- CIRUGÍA INCISIONAL

Incluye dos procedimientos basados en la ejecución de incisiones para el debilitamiento de la estructura corneal de manera que la presión intraocular y las fuerzas biomecánicas induzcan cambios en la curvatura corneal.¹⁶³

Una instrumentación barata, una rápida recuperación visual y una zona central transparente que no ha sido alterada, se cuentan como las principales ventajas de la cirugía incisional respecto a otros procedimientos refractivos.

Uno de estos procedimientos es la *Queratotomía Radial*. En ella se realizan incisiones radiales en la periferia de la córnea de una profundidad entre el 85 y el 95% del grosor corneal total. La miopía se corrige porque al debilitar la córnea con las

incisiones, la zona central se aplanar y la periferia se hace más curva.¹⁶³ Entre las desventajas de están la baja predictibilidad, la limitación en la corrección dióptrica máxima y los efectos secundarios del debilitamiento corneal que pueden provocar fluctuaciones diurnas en la visión y regresión hipermetrónica. Estas limitaciones han llevado a su abandono en favor de técnicas más precisas.^{164, 165}

La otra técnica, la *Queratotomía Astigmática*, consiste en la realización de incisiones perpendiculares al eje más curvo. La incisión aplanar dicho eje y, por el fenómeno de acoplamiento, se hace más curvo el eje perpendicular, el más plano, de forma que se consigue disminuir el astigmatismo sin variar notablemente el equivalente esférico preexistente.¹⁶⁶ La capacidad de corrección del astigmatismo depende del número de incisiones, de la profundidad de la incisión, de la longitud de la misma, de la distancia al eje visual y de la edad del paciente.¹⁶⁷ Este procedimiento es útil en la cirugía de la catarata para ayudar a reducir el astigmatismo preoperatorio.¹⁶⁸

1.3.1.2.- TÉCNICAS DE CIRUGÍA TÉRMICA

La *Queratoplastia Conductiva*¹⁶⁹ y la *Termoqueratoplastia Láser*¹⁷⁰ se basan en la aplicación de calor en la córnea periférica provocando una banda de contracción en dicha zona, resultando en una disminución del radio de curvatura central.¹⁷¹ La ventaja principal es la capacidad de corregir la hipermetropía sin alterar la zona central de la córnea. Sin embargo, los principales inconvenientes son la regresión hipermetrónica y la baja predictibilidad.^{169, 172}

1.3.1.3.- TÉCNICAS DE ABLACIÓN CON LÁSER EXCIMER

Este láser se ha impuesto como método de elección para los cirujanos queratorrefractivos a nivel mundial. Una de las ventajas principales del láser es la precisión microscópica (inferior a 1 μm) que tiene a la hora de eliminar tejido con cada impacto siendo imposible de conseguir esta precisión con otros procedimientos.

El láser excimer, que es la forma abreviada de *excited dimer laser*, es una mezcla de fluoruro de argón con un gas reactivo, que produce un tipo de luz en el extremo del espectro de los ultravioletas (193 nm) que permite modificar la superficie del tejido corneal con el fin de modificar sus parámetros refractivos a través de una interacción fotoquímica entre el haz del láser y el tejido.¹⁷³

La fotoablación se produce porque la córnea tiene un coeficiente de absorción muy alto a la longitud de onda de 193 nm. Un solo fotón a 193 nm tiene energía suficiente para romper directamente los enlaces carbono-carbono y carbono-nitrógeno que forman el esqueleto peptídico de las moléculas de colágeno corneal. La radiación del láser excimer rompe la cadena de colágeno en fragmentos pequeños y

levanta un volumen definido de tejido corneal de la superficie con cada pulso del laser.¹⁷³

La luz de este extremo del espectro electromagnético tiene una escasa penetración tisular, por lo que resulta apropiada para actuar en la superficie del tejido sin dañar estructuras más profundas, como el endotelio corneal. No solo tiene gran precisión con escasa dispersión térmica en el tejido, sino que la ausencia de penetración y de letalidad para las células hace que el láser de 193 nm no sea mutágeno (no incrementa la frecuencia de mutaciones por encima del nivel natural) y mejora su seguridad (la mutagenia para el ADN aparece en el rango de longitud de onda de 250 nm.). Se han desarrollado también algunos láseres de estado sólido para generar luz con una longitud de onda cercana a los 193 nm sin necesidad de un gas tóxico, pero las dificultades técnicas para fabricarlos han limitado su uso clínico.¹⁷³

Los principios ópticos del láser para la corrección de la ametropía son sencillos y están muy desarrollados. La miopía se corrige ablacionando el tejido en el centro del eje visual y la hipermetropía aplicando el láser excimer en forma anular alrededor del eje visual. Por último, el astigmatismo se corrige mediante una ablación tórica o elíptica del estroma en el eje correcto.

Actualmente, hay disponibles dos métodos de liberación de energía. El primero en desarrollarse fue el de haz ancho, en el que el área de láser que incide en la córnea está determinada por la apertura de un diafragma a través de la cual pasa el haz de láser, incidiendo en la córnea simultáneamente en toda el área tratada. La cantidad de corrección viene definida por el número de pulsos y el diámetro de la ablación. La ablación de haz ancho tiene la ventaja de que el tiempo de tratamiento es relativamente corto lo que facilita mantener una buena fijación por parte del paciente y menor tasa de deshidratación del estroma corneal, lo que tiene un efecto directo en la predictibilidad del resultado refractivo total.¹⁷⁶

Las desventajas principales de este sistema son la dificultad de corregir defectos refractivos complejos como la hipermetropía y el astigmatismo hipermetrópico, además de que ante cualquier irregularidad en el perfil de energía del haz puede quedar impresa en la córnea, lo que se traduce en astigmatismo irregular y resultados refractivos impredecibles. A pesar de la aparente uniformidad de la energía del haz, se pueden observar diferentes patrones topográficos de los cuales, las islas centrales, pueden influir significativamente en la función visual de los pacientes manifestándose en una disminución de visión, diplopia monocular y deslumbramiento por la noche. Para solucionar estos problemas, los fabricantes han desarrollado un ajuste a sus perfiles de ablación para reducir las incidencias de islas centrales.¹⁷⁶

El segundo método de liberación de energía es por medio de láser de punto flotante (*flying spot*) con un haz de diámetro pequeño (entre 0,7 y 2,0 mm) que, barriendo la superficie de la córnea y modificando su longitud y orientación según un patrón predeterminado o semialeatorizado dirigido por ordenador gracias a unos

espejos galvanométricos, consigue ablaciones más regulares y la corrección de defectos refractivos más complejos.¹⁷⁴

La ventaja de estos láseres de punto flotante es una mayor flexibilidad para tallar distintos patrones de ablación,¹⁷⁴ lo que ha permitido la introducción de ablaciones esféricas, que tratan de mantener la forma prolata fisiológica de la córnea para conseguir una mejor calidad visual postoperatoria, y de ablaciones guiadas por aberrometría.¹⁷⁵ Evitan además los patrones topográficos irregulares, como las islas centrales, propias de los láseres de haz ancho, consiguiendo una topografía postoperatoria más regular, con mayor zona óptica efectiva y con un cambio en la curvatura corneal más progresivo que estos últimos.¹⁷⁶ El inconveniente teórico de los láseres de barrido es la posible irregularidad en la ablación si no hay un perfecto alineamiento de la córnea con el láser.¹⁷⁷ Los sofisticados sistemas de seguimiento ocular (*eye tracking*) han permitido seguir los movimientos oculares y desplazar así el impacto en microsegundos para mantener el perfil de ablación regular.¹⁷⁸

Las diferentes técnicas de cirugía refractiva con láser excimer se subdividen, a su vez, en *técnicas de ablación con láser en superficie*, como la *Queratectomía fotorrefractiva* y la *Queratomileusis subepitelial con láser*, y en *técnicas de ablación con láser lamelares*, como la *Queratomileusis in situ asistida con láser*; detalladas a continuación:

1.3.1.3.1.- Queratectomía Fotorrefractiva o PRK (*Photorefractive keratectomy*)

Esta técnica, analizada en esta Tesis, es un técnica quirúrgica de ablación de la superficie de la córnea que implica la remoción del epitelio corneal seguida de una ablación mediante láser excimer de la membrana de Bowman y de parte del estroma corneal anterior (Figura 9). El primer procedimiento en ojo humano fue efectuado por McDonald en 1989, y aprobada por la FDA en 1995.¹⁷⁸

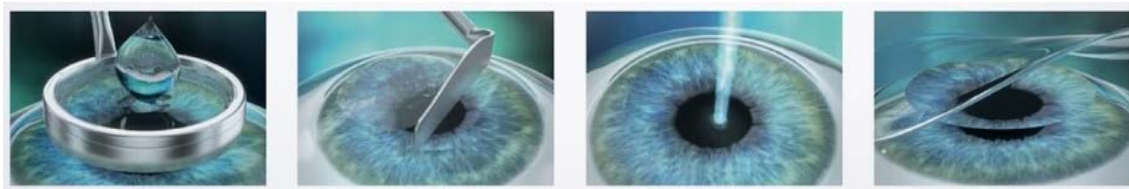


Figura 9. Secuencia de los pasos quirúrgicos durante la PRK

Se han empleado varios métodos para remover el epitelio corneal incluyendo la ablación con el propio láser excimer (técnica transepitelial), el uso de alcohol diluido más la retirada con una hemosteta de celulosa (técnica empleada en los pacientes analizados en este estudio), o la abrasión con cepillo eléctrico de cabezal redondo. Un estudio experimental comparó la eficacia de las tres técnicas de desepitelización

corneal y, tras el análisis de la calidad de la superficie mediante microscopía electrónica de barrido, se observaron muescas en la membrana de Bowman tras la desepitelización manual mientras que esta quedaba intacta tras el empleo del alcohol y del cepillo.¹⁷⁹ Los resultados refractivos tras la eliminación del epitelio con alcohol y con cepillo son similares, aunque se describen menos complicaciones en el postoperatorio inmediato con el uso de alcohol diluido.¹⁸⁰

La mayoría de los pacientes experimentan dolor de moderado a severo en el postoperatorio inmediato, hasta que se produce la reepitelización. Generalmente se prescriben analgésicos orales para aliviar el dolor y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tópicos para reducir el dolor y la fotofobia tras la cirugía,¹⁸¹ así como lentes de contacto terapéuticas, a modo de vendaje. Los AINES tópicos, aunque muy útiles para controlar el dolor, han visto limitado su uso debido a varios casos de adelgazamiento y *melting* corneal asociados a su aplicación.¹⁸²

Respecto a la respuesta cicatricial, la agresión a la córnea tras PRK provoca inicialmente una apoptosis de los queratocitos, seguida de una migración y proliferación de los queratocitos circundantes para repoblar la zona y una diferenciación de estos hacia miofibroblastos.¹⁸³ Al mismo tiempo, la eliminación del tejido estromal dañado, y su sustitución por colágeno y matriz extracelular nuevos, da lugar a un tejido más desorganizado y denso, que contribuye a disminuir la transparencia corneal.¹⁸⁴ Esta disminución de la transparencia corneal es lo que se denomina con el término anglosajón *haze*, traducido como turbidez. Una vez cerrada la lesión epitelial, cesa la cascada inflamatoria y el número de miofibroblastos disminuye progresivamente.¹⁸⁵

La aparición de turbidez corneal subepitelial densa es poco frecuente, aunque se puede observar con mayor frecuencia en tratamientos de PRK de ablaciones profundas, pudiendo reducir la agudeza visual corregida (AVcc). Con el fin de disminuir la incidencia de aparición de turbidez corneal puede aplicarse un antibiótico, la Mitomicina C, en los tratamientos de PRK.¹⁸⁶

Inicialmente, el diámetro de zona de ablación era relativamente pequeño entre 4,0 y 5,0 mm, por la creencia de que ablaciones de mayor diámetro, que conllevan mayor profundidad de ablación corneal central, producirían mayor cicatrización.¹⁸⁷ Estas zonas pequeñas de tratamiento provocaban en los pacientes problemas en su visión nocturna tales como deslumbramiento y halos alrededor de las luces en bajas condiciones de iluminación. Gradualmente se fue aumentando los diámetros de zona a tratar a 6,0 mm o más, disminuyendo la incidencia de problemas de visión nocturna y mayor predictibilidad en el resultado refractivo.¹⁸⁸ Pero este aumento en el diámetro de la zona de tratamiento limitaba la posibilidad de tratar miopía alta, ya que la ablación profunda se acompaña de mayor respuesta cicatricial, con riesgo de pérdida de transparencia corneal y regresión refractiva.^{189, 190}

Los resultados refractivos de la PRK en el rango de 1,0 a 7,0 D de miopía son satisfactorios. Esta técnica consigue un alto índice de conservación de la AVcc con mínimas complicaciones. En la mayoría de series, el 90% de los pacientes consiguen una AVsc (sin corrección) de 0,5 ó superior y una graduación cercana a la emetropía en +/- 1,0 D.¹⁸⁹ En este grupo de miopía moderada, las hipercorrecciones iniciales suelen regresar hacia la emetropía a lo largo de varios meses, alcanzando la estabilidad en 6-12 meses.¹⁹⁰ Los pacientes con alta miopía sufren regresiones aún pasados 6-12 meses tras PRK, supuestamente debido a procesos de hiperplasia epitelial y/o regeneración estromal, que dan lugar a un aumento de curvatura en la zona tratada.¹⁹⁰

La lenta recuperación visual, el deseo de evitar el dolor postoperatorio característico y la limitación en el tratamiento de miopías altas llevaron a potenciar el interés por la exactitud de la ablación y la rápida recuperación visual de la técnica *Queratomileusis in situ con láser excimer* (LASIK).

1.3.1.3.2.- Queratectomía Subepitelial con Láser o LASEK (*Laser Assisted Subepithelial keratomileusis*)

La técnica LASEK es una modificación de la técnica PRK en la que se conserva el epitelio corneal, separándolo cuidadosamente con alcohol antes de la ablación superficial y reponiéndolo una vez concluida la misma.¹⁹¹

La primera ablación de superficie con recolocación del epitelio al finalizar la ablación fue realizada por Azar en 1996, aunque el procedimiento fuera más tarde popularizado por Camellin, quien acuñó el término de *laser assisted subepithelial keratectomy*.¹⁹¹ Las ventajas potenciales del LASEK frente a la PRK son una menor molestia postoperatoria, una menor formación de fenómenos cicatriciales postoperatorios y una recuperación visual más rápida.

La técnica quirúrgica LASEK, consiste en aplicar una solución de etanol al 15-20% sobre el epitelio para debilitar las uniones hemidesmosómicas existentes entre el epitelio corneal y la membrana de Bowman. A continuación, la lámina epitelial puede separarse fácilmente y debe protegerse manteniéndola fuera de la zona de tratamiento. Tras la ablación estromal mediante el láser excimer, la lámina epitelial se recoloca en su posición original.¹⁹¹

Los mecanismos de cicatrización del LASEK, al igual que en la técnica PRK, también producen una cicatriz fibrótica e hiper celular en la interfase debido a la interacción epitelio-estroma ya que, pese a la recolocación del colgajo epitelial, éste no es viable tras la aplicación del alcohol, y la reepitelización se realiza por debajo del colgajo epitelial.¹⁸³ Sin embargo sí se ha visto que la reepitelización en el LASEK está retrasada respecto a la PRK, probablemente debido a que el colgajo epitelial actúe como barrera mecánica para el paso de citoquinas desde la lágrima al estroma, lo que conseguiría independizar el proceso de cicatrización del epitelio y del estroma.¹⁸³ En

modelos animales se ha observado un menor depósito de colágeno tipo III tras el LASEK que tras la PRK.¹⁹²

Se han comparado los resultados de LASEK con PRK siendo los resultados, generalmente, equivalentes. Algunos estudios muestran menor puntuación en dolor y menor turbidez tras LASEK que tras PRK mientras que otros estudios han descrito menor dolor y mejor agudeza visual con PRK.^{193, 194}

En los últimos años el LASEK se ha ido popularizando. Aunque algunos autores refieren una tendencia a la hipercorrección con el nomograma utilizado para la PRK y proponen un ajuste del nomograma, otros autores refieren hipocorrección.^{194, 195}

1.3.1.3.3.- Queratomileusis in situ con Láser Excimer o LASIK (*Laser Assisted in Situ Keratomileusis*)

El término *queratomileusis* procede de las palabras griegas *querato*, córnea, y *mileusis*, esculpir. La técnica LASIK, también analizada en la presente tesis, es una técnica que se realiza en dos etapas y combina la cirugía lamelar con la aplicación de láser excimer.¹⁹⁶ Su seguridad, eficacia y predictibilidad, así como la rápida recuperación visual con mínimas molestias, la han convertido en la técnica más extendida en cirugía refractiva.

Barraquer fue el primero en describir la cirugía lamelar corneal para la corrección de los errores refractivos en 1949.¹⁹⁷ Creaba un flap corneal con un microqueratomo eléctrico de avance manual. El flap, posteriormente congelado con un criolator, permitía una remodelación, relativamente precisa, del tejido corneal. Su posterior implante mediante sutura inducía a menudo un astigmatismo irregular y pérdida de AVcc. No consiguió mucha aceptación, entre otras cosas, porque el criolator era técnicamente difícil de usar.¹⁹⁸

Posteriormente Barraquer, Krumeich y Swinger desarrollaron una nueva técnica para evitar el criolator (*técnica de queratomileusis sin congelación de Barraquer-Krumeich-Swinger*).¹⁹⁹ Después de cortar el flap corneal con el microqueratomo se hacía un segundo corte en la parte estromal del flap con el mismo microqueratomo. A continuación se suturaba de nuevo en el lecho estromal corneal del paciente. Esta técnica evitaba algunas dificultades técnicas del criolator pero no evitaba la aparición de astigmatismo irregular y de cambios refractivos imprevisibles.

A finales de los años ochenta, Ruiz y Rowsey introdujeron el concepto de extirpar tejido del lecho estromal y no del colgajo o flap corneal, un concepto denominado *queratomileusis in situ*.²⁰⁰ En esta técnica el microqueratomo levantaba el flap corneal en un primer pase. Con un segundo pase del microqueratomo se extirpaba un lenticulo del tejido libre del lecho estromal. Los resultados fueron insatisfactorios debido a cambios refractivos imprevisibles y de nuevo astigmatismo irregular. Ruiz desarrolló un microqueratomo automático (US Patent 6656196) a finales de los años

ochenta. La *queratoplastia lamelar automática* tampoco supuso un avance importante en los resultados.²⁰⁰

En 1990, Pallikaris realiza la primera intervención LASIK utilizando un láser excimer, en lugar del segundo pase del microqueratomo, para extirpar tejido y lograr el cambio refractivo consiguiendo mejores resultados ópticos por la mayor precisión del láser.²⁰¹

La modificación del microqueratomo para detener el pase justo antes de crear un flap libre mejoró aun más los resultados. Con una bisagra estrecha de tejido, la córnea exterior se convierte en un flap que se desplaza durante la exposición del láser. Después se devuelve el flap a su posición original y la deshidratación corneal hace que este se adhiera al lecho estromal. La bisagra permite una recolocación más sencilla y precisa del flap, evitando la distorsión causada por las suturas y reduciendo el astigmatismo irregular.²⁰²

El constante desarrollo de los microqueratomos se debe a que el principal problema o complicación de esta técnica quirúrgica puede derivarse de la creación del flap. Las complicaciones más importantes son: perforación del flap (*button hole*), formación incompleta del flap, corte completo del flap (*free cap*), irregularidades en el corte, estrías, etc. Afortunadamente la perforación corneal durante la formación del flap se ha abolido debido a la creación de microqueratomos de última generación.²⁰³

Actualmente existen en la cirugía LASIK varios métodos para crear el flap: microqueratomos no desechables de motor horizontal, no desechables de motor vertical y desechables de motor de agua, y el láser de femtosegundo (*fs*). Los microqueratomos automáticos de cuchilla de acero incluyen, de forma general, un motor, la cabeza del microqueratomo, unas lentes aplanadoras, anillos de fijación de vacío de varios diámetros y profundidades. Los atributos deseables de cualquiera de ellos serían: espesor del flap controlado, complicaciones mínimas al realizar el flap y diámetro de flap adecuado para permitir la ablación deseada.²⁰³

La introducción del láser de *fs* se debió a la necesidad de disminuir los riesgos asociados al corte de los microqueratomos mecánicos y a la investigación de métodos de corte lamelar distintos.²⁰³ La seguridad de los microqueratomos mecánicos ha aumentado notablemente a lo largo de los años, pero las complicaciones siguen presentándose, sobre todo en pacientes con córneas finas, planas o demasiado curvas.²⁰⁴

LÁSER DE FEMTOSEGUNDO

El láser de *fs* administra pulsos ultracortos de una duración de 10^{-15} seg. Su longitud de onda se sitúa en el infrarrojo (alrededor de los 1000 nm). Como la córnea es transparente a los infrarrojos, no absorbe la energía del láser de *fs*, a diferencia de la energía que proporciona el láser excimer. La principal característica del láser de

femtosegundo es que puede obtenerse una gran potencia con pulsos de baja energía (de hasta 1020 C/cm², en comparación con los 300 mW/mm² del láser argón verde).²⁰⁵

La forma de actuación en la córnea del láser de *fs* en general es mediante un fenómeno de disrupción molecular debido a la ionización atómica. El haz debe enfocarse en un punto lo suficientemente pequeño para alcanzar el umbral de fluencia requerido (energía por unidad de superficie). La ionización que acontece durante los pulsos ultracortos se provoca por absorción multifotónica, es decir, por la absorción simultánea de varios fotones por un solo electrón de un átomo, lo que confiere la energía suficiente para liberar el electrón. El fenómeno no es lineal, sino que varía exponencialmente con el número de fotones absorbido. El electrón liberado, a su vez, genera otros electrones libres por colisión en un proceso conocido como ionización en avalancha. Con los pulsos ultracortos la energía permanece concentrada próxima al impacto, y la interacción entre el láser y la materia es efímera. La elevada energía de los electrones liberados se transfiere muy rápidamente al medio contiguo. El tejido objetivo es vaporizado directamente y el vapor resultante posee una energía cinética muy elevada, crea una onda acústica característica que disipa la mayor parte de la energía. El volumen de la materia vaporizada (burbuja de cavitación) es pequeño y muy concreto (Figura 10). Cuanto más corto sea el pulso, menor umbral de fluencia, es decir, menor energía por unidad de superficie será necesaria para vaporizar el tejido objetivo. De esta forma se reduce la energía del pulso requerida y también el tamaño de la burbuja de cavitación. Entonces para un diámetro de impacto de 5-10 micras, un pulso que dure 450 *fs* con una energía de 7,5 microJ produce burbujas de cavitación de 10 micras de diámetro.^{206, 207}

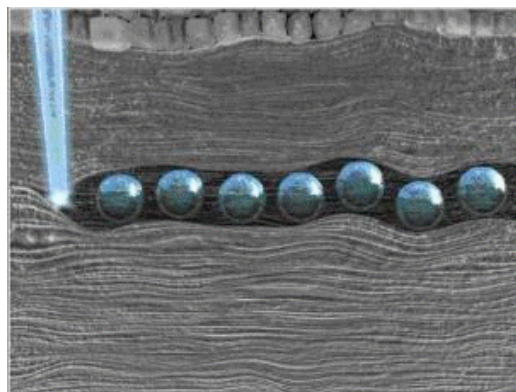


Figura 10. Esquema de la actuación del láser de *fs* en el estroma corneal.
Burbujas de cavitación creando un plano de excisión

Para crear el flap corneal en la cirugía LASIK con el láser de *fs* se utiliza un anillo de succión que va a producir una elevación de la presión intraocular (PIO) de grado leve (30 mmHg). Para obtener una queratectomía con superficies paralelas resulta crucial el empleo de un cono o interfase que funciona con un patrón curvo que reduce al mínimo la deformación corneal permitiendo la captación de imágenes de calidad y la

aplicación de la energía láser sin distorsión. La profundidad de la queratectomía oscila entre las 90 y las 400 micras. El diámetro mayor del flap es de 9,0 mm y la disección lamelar se logra por yuxtaposición de impactos muy pequeños, de alrededor de 3 μm de diámetro. Los impactos se aplican siguiendo diferentes patrones (normalmente de modo concéntrico de periferia a centro).²⁰⁸

El último paso es la creación de los bordes del flap, pudiendo elegir el cirujano la angulación de los mismos. Ésta angulación del borde va a asegurar una estabilidad excelente cuando se recoloca el flap. Los miles de impactos requeridos para realizar la queratectomía se aplican en 45 segundos aproximadamente. Posteriormente, el colgajo debe levantarse con una espátula roma, empezando en una zona cercana a la bisagra.²⁰⁸

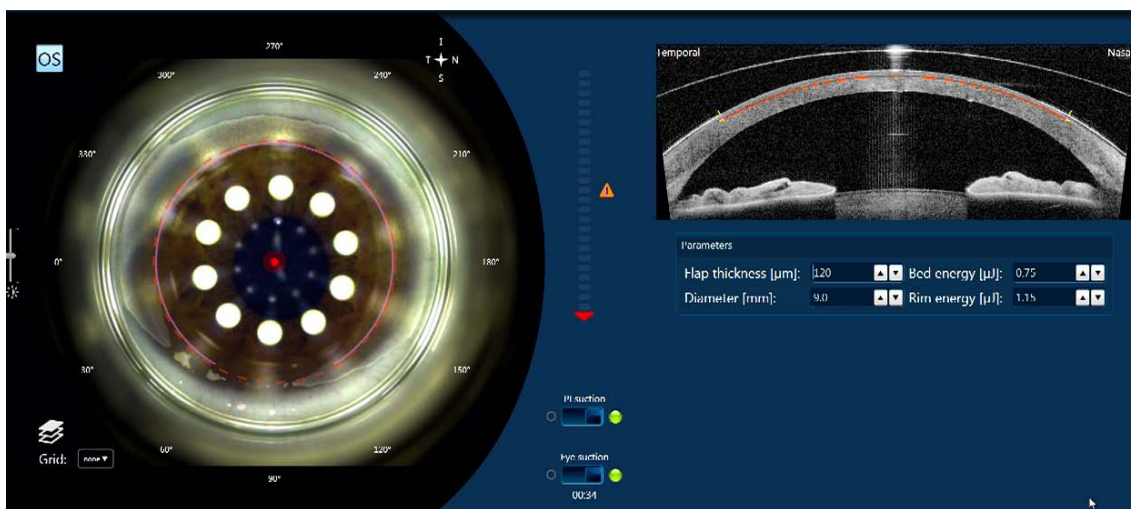


Figura 11. Imagen del monitor de la videocámara mostrando la imagen en vivo (izquierda: el técnico controla el centrado del flap) y la imagen captada en tiempo real por la OCT (imagen de la derecha: el cirujano controla el *docking* entre la córnea y el cono o interfase)

En resumen, el láser de *fs* se programa a la profundidad deseada y un pulso de energía se focaliza en un punto preciso dentro de la córnea, vaporizando aproximadamente 1 μm de tejido corneal y creando microplasma. Como producto de la fotodisrupción se crea una burbuja de cavitación de gas dióxido de carbono y agua que va a separar las lamelas corneales. Por último el dióxido de carbono y el agua producidos en este proceso desaparecen al levantar el flap y mediante la absorción por la bomba endotelial, dejando una zona de escisión en la córnea.²⁰⁹

La forma típica del espesor de un flap creado por un microqueratomo mecánico es meniscada, esto es, un espesor más grueso en la periferia y más fino en el centro. Esta forma característica resulta en una mayor incidencia de perforaciones en ojal. Por el contrario, los flaps creados con el láser *fs* tienen un espesor más continuo por lo que lleva a un colgajo de forma planar. Esta morfología planar se traduce en un aumento

de la seguridad durante su creación, siendo extremadamente raro encontrar perforaciones en ojal.²¹⁰

Otro aspecto importante en la obtención del flap corneal es la variabilidad en su espesor. Estudios previos describen una desviación estándar del espesor del flap con el microqueratomo mecánico en un rango entre 20 a 40 μm . Esta variación en el espesor parece estar parcialmente relacionada con el espesor variable de las córneas y los valores queratométricos.²¹¹⁻²¹³

Sin embargo, el láser de *fs* ha mejorado la precisión y la predictibilidad y crea colgajos con menor variabilidad en el espesor.²¹⁴ Salomão y colaboradores encontraron que la desviación estándar del espesor del flap realizado con microqueratomo mecánico era de 25 μm mientras que con el láser de *fs* era de 14,5 μm . Este hallazgo sugiere que en córneas con espesores relativamente finos sería más seguro realizar el flap con láser de *fs* gracias a su baja desviación estándar.²¹⁵

Hasta hace poco tiempo, se pensaba que los láseres de *fs* eran independientes del espesor corneal y la variación del radio de curvatura, pero Pietilä y colaboradores observaron que el espesor del flap con un láser de *fs* Femto LDV de 60kHz (Ziemer Ophthalmic Systems, Port, Switzerland) en 787 ojos consecutivos era ligeramente dependiente del espesor corneal y los valores de queratometría. Además, encontraron que un aumento en el diámetro del colgajo estaba asociado con espesores más finos en ojos miopes y referían que este láser tiende a cortar colgajos más finos que los deseados con una desviación media en el espesor del colgajo de 20 micras. Parte de esta variabilidad se atribuía a los errores de medida en el espesor corneal medido con el paquímetro de ultrasonido.²¹⁶

El uso del *fs* puede ser particularmente beneficioso en pacientes con ojos pequeños, órbitas hundidas anatómicamente, y córneas inusualmente planas ya que parece reducirse la posibilidad de producir un ojal en el flap, o un corte incompleto, así como un flap descentrado. El láser de *fs* consigue cortes más precisos y disminuye el riesgo intraoperatorio de la cirugía LASIK.²¹⁷ También se pueden crear flaps más finos y puede ser programada la angulación de la periferia del flap, lo que teóricamente da lugar a una mayor estabilidad del mismo. Sin embargo, el riesgo de complicaciones postoperatorias asociadas al flap estromal persisten, unidas a nuevas complicaciones propias del láser de *fs* como, por ejemplo, el trastorno transitorio de sensibilidad a la luz.^{218, 219}

Independientemente del método de creación del flap, bien mediante el uso de un microqueratomo mecánico o bien del láser de *fs*, la técnica LASIK actual consiste en la laminación de una capa de la superficie anterior de la córnea, quedando unido a ella por una bisagra, que se levanta antes de aplicar el láser excimer, con el fin de corregir el defecto refractivo, sobre el lecho estromal. Finalizado el tratamiento refractivo, el flap se recoloca en su posición original (Figura 12).

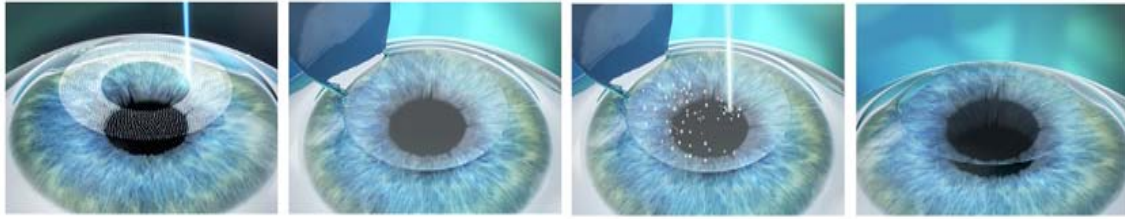


Figura 12. Esquema de las 4 fases de la técnica LASIK actual: creación del flap con el láser de fs; levantamiento del flap; aplicación del láser excimer en el estroma corneal y recolocación del flap.

Entre sus principales ventajas respecto a las técnicas de ablación de superficie se encuentran: mayor rapidez en la recuperación visual, menos molestias postoperatorias, menor incidencia de aparición de cicatrices o turbidez corneal (en los pacientes con defectos refractivos elevados), menor tasa de regresión, una refracción más estable al tratar miopía y astigmatismo y un patrón topográfico más homogéneo.²²⁰⁻²²²

La cicatrización consiste en la formación de una cicatriz no fibrótica e hipocelular en la interfase, caracterizada por una densidad de queratocitos disminuida, sin fenotipo de miofibroblastos, y con una matriz extracelular formada fundamentalmente por proteoglicanos, con escaso colágeno (y sin colágeno tipo III). La ventaja de este tipo de cicatriz es que no produce pérdida de transparencia corneal, ya que no se detectan los miofibroblastos propios de la respuesta estromal a la ablación de superficie.¹⁸⁴

Ensayos clínicos publicados que comparaban los resultados entre PRK y LASIK para la corrección de la miopía baja moderada, no se encontraron diferencias en la seguridad y la eficacia entre ambas técnicas.^{222,223} Un meta-análisis realizado sobre los estudios y series de casos publicados al menos 5 años antes sugiere mayor seguridad y eficacia tras LASIK que tras PRK.²²⁴

Respecto al LASEK, un estudio publicado por de Benito-Llopis y colaboradores en el que compararon los resultados de LASEK frente a LASIK para la corrección de miopía baja, observaron que la recuperación de la visión tras LASEK era significativamente más lenta que con LASIK aunque los resultados visuales eran similares a los 3 meses de la cirugía.²²⁵ Para la corrección de miopía moderada, un estudio de Teus et al. en el que comparaban LASIK frente a LASEK refirieron que los índices de seguridad y eficacia eran similares en ambas técnicas aunque se evidenció una tendencia hacia la hipercorrección en el grupo LASEK directamente relacionado con el grado de error refractivo preoperatorio.²²⁶

1.3.1.3.4.- Algoritmos de Ablación

Cada pulso emitido del láser excimer elimina 0,3 μm de estroma corneal. En los procedimientos refractivos estándar, el patrón de ablación está basado en el **algoritmo de Munnerlyn**.²²⁷

Es uno de los algoritmos más utilizados desde el inicio de la cirugía refractiva corneal con láser excimer, incluso en la actualidad, propuesto por Munnerlyn y colaboradores en 1988, para calcular el tejido que había que ablacinar para conseguir la corrección en miopía e hipermetropía.²²⁷ Para ello, consideraron la teoría de las lentes y la óptica paraxial. La desventaja final que producen estas ecuaciones es que no tratan los efectos de las aberraciones de la córnea ni de las oculares.

A continuación se procede a obtener la relación que existe entre los radios de curvatura corneales pre y postquirúrgicos, con el algoritmo de Munnerlyn, haciendo uso de la aproximación de la óptica paraxial. Esta aproximación es habitualmente utilizada en los algoritmos de ablación.

Se suponen dos superficies corneales esféricas (Figura 13), como es usual en este tipo de operaciones.²²⁸ La primera centrada en $(x_1, 0)$ y con radio R_1 (radio previo a la cirugía) y la segunda centrada en $(x_0, 0)$ y con radio R_2 (radio posterior a la cirugía). La relación entre R_1 y R_2 vendrá determinada por el número de dioptrías (D) que hay que corregir:

$$D = \frac{\Delta n}{R_1} - \frac{\Delta n}{R_2} \quad (\text{ecuación})$$

donde Δn es la diferencia entre los índices de refracción del aire y la córnea ($\Delta n = 0,376$).

Con el objeto de corregir la miopía se elimina tejido estromal de la parte central de la córnea. Para calcular la cantidad de tejido que debe ser eliminado basta sustraer de la forma inicial de la córnea la forma deseada.

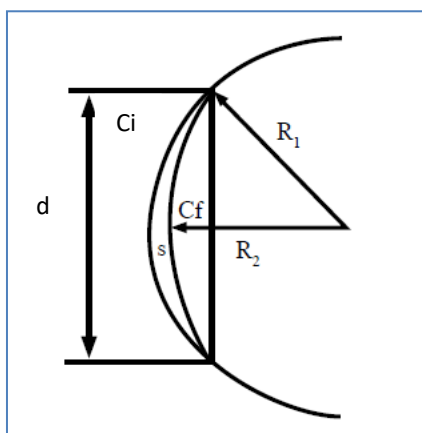


Figura 13. Algoritmo de Munnerlyn. Esquema corneal. Curvatura antes del tratamiento (C_i). Curvatura después del tratamiento (C_f). Diámetro de la zona de tratamiento (d). Profundidad de ablación (s). Radio de curvatura antes del tratamiento (R_1). Radio de curvatura después del tratamiento (R_2)

La ecuación que en la práctica clínica se emplea para la profundidad de ablación S (aproximación de Munnerlyn)²²⁸ en función de la curvatura anterior y posterior a la cirugía (R_1 y R_2), el diámetro de la ablación (d) y de la altura de cada punto sobre el eje óptico (y), es:

$$S(y) \approx 4 \frac{Dy^2}{3} - \frac{Dd^2}{3}$$

Munnerlyn determinó que la profundidad de ablación en micras para un cambio refractivo en dioptrías era igual al cuadrado de la zona óptica de ablación medida en milímetros y dividida entre tres. Así, para una zona óptica de 6,0 mm la profundidad de ablación por dioptría a corregir sería de 12,0 μm .

Este patrón monozonal originaba un tallado de lente esférica, es decir, no tenía en cuenta los efectos sobre las aberraciones corneales.²²⁹

Existen otros patrones de ablación que están definidos con superficies bicónicas en los que, además de los radios de curvatura apicales, se consideran las asfericidades corneales de tal forma que permite controlar no solo el cambio de potencias sino también la asfericidad corneal tras la ablación y, por tanto, la aberración esférica (AE).²³⁰ Se han desarrollado algoritmos multifocales que, a través de anillos concéntricos, van incrementando la AE para conseguir una córnea con multifocalidad, con poca relevancia clínica.²³¹

1.3.1.4.- CIRUGÍA REFRACTIVA INTRAESTROMAL CON LÁSER DE FEMTOSEGUNDO

Con la llegada del láser de femtosegundo (fs , $10^{-15}s$), la hipótesis de la posible cirugía refractiva intraestromal, planteada a principios de los 90 por varios autores, con la esperanza de mantener intactos el epitelio, la capa de Bowman y el endotelio, era cada vez más real.²³² Con anterioridad, varios intentos habían sido llevados a cabo con láseres de nanosegundo (ns , $10^{-9}s$) y picosegundo (ps , $10^{-12}s$), pero el daño colateral producido limitaba la capacidad de obtener una ablación eficiente y predecible.^{233,234}

En el año 2003 se realizó el primer estudio en humanos que implicaba el tallado de un lentículo intraestromal, resultando en córneas transparentes tras las primeras dos horas y resultados refractivos estables.²³⁵ No obstante, no fue hasta 2007 cuando se introdujo el primer láser comercial (Visumax, Carl Zeiss Meditec, AG, Jena, Germany) para la corrección de la miopía a través de la generación de un lentículo intraestromal.²³⁶ Esta técnica recibió el nombre de *Refractive Lenticule Extraction (ReLEx)* por la generación del lentículo, mientras que la extracción del mismo se llevaba a cabo previo tallado de un flap corneal similar al del LASIK, procedimiento que se pasó

a llamar *Femtosecond Lenticule Extraction (FLEX)*.²³⁷ Los resultados preliminares de la técnica demostraron ser prometedores, siendo éste el origen del cambio de paradigma en la cirugía refractiva láser corneal.²³⁷

La técnica FLEX representaba tan solo una rápida transición hacia la que sería la cirugía refractiva corneal mínimamente invasiva. En el año 2011, el procedimiento evolucionó a la técnica *Small Incision Lenticule Extraction (SMILE)*.²³⁸ A diferencia de la FLEX, la extracción del lentículo ya no se llevaría a cabo a través de un flap corneal sino mediante la ejecución de una pequeña incisión. Los resultados de la cirugía SMILE han ido mejorando desde sus inicios. Algunas de las razones que podrían justificar esta mejoría con el paso de los años podría residir en una mayor experiencia de los cirujanos en el desarrollo de la técnica, ya que es necesaria una intervención manual durante la disección de las superficies anterior y posterior del lentículo, que podría estar relacionada con la presencia de irregularidades en la membrana de Bowman, conocidas como *microdistorsiones*.²³⁹

1.3.2.- CIRUGÍA REFRACTIVA INTRAOCULAR

El defecto refractivo del ojo se corrige mediante el implante de una lente intraocular (LIO), bien manteniendo intacto el cristalino, con el implante de LIOs fáquicas, o bien previo explante del mismo, técnica conocida hoy en día como *Recambio del cristalino transparente (RCT)*.²⁴⁰

Estas técnicas se emplean en casos en los que el defecto refractivo no puede ser corregido mediante la cirugía corneal o ésta se desaconseja por: defectos refractivos altos, que provocarían cambios en la forma de la córnea fuera de los límites aberrométricos y biomecánicos, con una mala calidad visual; diámetros pupilares grandes, en los que el láser provocaría zonas ópticas (ZO) inferiores a estos, con la aparición de halos nocturnos; valores paquimétricos bajos, donde nuevamente la biomecánica quedaría comprometida; patologías de la superficie ocular como el ojo seco, en las que el láser agudizaría los síntomas.²⁴⁰

La ventaja principal de estos procedimientos es la rápida recuperación en errores refractivos elevados; por el contrario, hay que tener en cuenta las posibles complicaciones intraoculares graves como la descompensación endotelial, glaucoma, hemorragias, infecciones, desprendimiento de retina, etc.

1.3.2.1.- IMPLANTE DE LENTES FÁQUICAS

La corrección de defectos refractivos miópicos con lentes fáquicas tiene una serie de ventajas potenciales, como son unos resultados refractivos excelentes, rápida recuperación visual, estabilidad refractiva, buena calidad visual y conservación de la acomodación. Además existe la posibilidad de combinar esta cirugía con técnicas

fotoablativas corneales en casos de ametropías extremas. Otras posibles indicaciones de las lentes fáquicas son la corrección de defectos refractivos en patologías corneales, como el queratocono o la degeneración marginal pelúcida o en pacientes intervenidos de queratoplastia penetrante.²⁴¹

En edad pediátrica se pueden implantar lentes fáquicas para corregir importantes anisometropías y prevenir el desarrollo de ambliopías.²⁴²

Desde que Strampelli implantó la primera lente fáquica en 1953 para la corrección de la miopía, los materiales y los diseños de las lentes han evolucionado mucho.

Para prevenir los posibles daños de los tejidos intraoculares y conseguir unos buenos resultados refractivos, las lentes fáquicas tienen que estar estables dentro del segmento anterior. Además numerosos estudios han demostrado la excelente calidad de la superficie de estas lentes mediante microscopía óptica y electrónica.²⁴³

La mayor parte de las lentes fabricadas en oftalmología son de polimetilmetacrilato (PMMA) material bien tolerado y biológicamente inerte. Estudios con microscopía electrónica demuestran la excelente calidad de los materiales de las lentes fáquicas de cámara anterior (CA) y de cámara posterior (CP) cuyas superficies son homogéneas y sin irregularidades, lo que demuestra su alta biocompatibilidad con las estructuras oculares.

En la actualidad se dispone de gran variedad de implantes que se pueden clasificar dependiendo de su localización dentro del segmento anterior:²⁴⁴

1.3.2.1.1.- Lentes fáquicas de cámara anterior

Existen dos tipos: de apoyo angular y de fijación iridiana, implantadas entre el iris y la córnea.

En el caso particular de las LIOs fáquicas de soporte iridiano como la Artisan, la más extendida actualmente, su diseño ha sufrido modificaciones, en un inicio eran bicóncavas, posteriormente en 1991 Ophtec cambió a un modelo convexo-cóncavo para reducir la altura del borde de la ZO y disminuir el toque intermitente endotelial. En 1997 el tamaño de la ZO fue aumentado a 6,0 mm, recomendado para pacientes propensos a anomalías visuales nocturnas.²⁴⁵⁻²⁴⁶ El empleo de estas lentes ha sido posible para corregir miopía, hipermetropía, astigmatismo, presbicia y defectos refractivos que no corrigen las LIOs de CP.^{247, 248}

1.3.2.1.2.- Lentes fáquicas de cámara posterior

Se implantan entre el iris y el cristalino.

Los Doctores Víctor Zuyev y Svyatoslav Fyodorov habían implantado lentes de silicona en la CP en ojos afáquicos con buenos resultados refractivos. En el año 1986

diseñaron una lente de silicona (Siel Company, Rusia) para pacientes fágquicos miopes en forma de seta o botón de camisa (*collar button*). Se trataba de una lente monobloque de silicona de 8,0 mm de longitud con una pequeña ZO cóncava de 3,2 mm de diámetro. Esta lente se ubicaba en el área pupilar de la CA y era fijada a través de un puente a los hápticos que se alojaban en la CP. A pesar de los buenos resultados refractivos de esta primera generación de lentes fágquicas de CP, las complicaciones a largo plazo como los contactos endoteliales, los episodios de iridociclitis crónicas y el desarrollo de cataratas eran frecuentes.²⁴⁹

Posteriormente entre los años 1990 y 1995 el Dr. Fyodorov comienza a implantar una segunda generación de lentes de silicona de CP pero con los hápticos en el sulcus ciliar. Este tipo de lente tenía un diámetro total de la ZO entre 5,5 – 6,0 mm de longitud y una zona central abovedada con una ZO efectiva de 4,0 mm de longitud. La ZO se unía a un háptico de forma rectangular y estrecho de 0,6 mm de espesor. La óptica de este tipo de lente de silicona era cóncava en su cara anterior y plano-cóncavo en su cara posterior. La lente de Fyodorov ha sido el modelo que ha dado origen a la mayor parte de las lentes de CP como: la *Implantable Contact Lens* (ICL, Staar surgical, Monrovia, USA), la lente *Phakic Refractive Lens* (PRL, Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemania) y la lente Adatomed (Chiron, Claremont, USA).

En el año 1995 el Dr. J. Barraquer en colaboración con la compañía Corneal WK (París, Francia) diseñó una lente rígida de CP de PMMA con fijación en el sulcus ciliar. La ZO de la lente tenía 6 mm de longitud donde la cara anterior de la lente era ligeramente convexa y la cara posterior cóncava.

Actualmente la LIO fágquica de CP más implantada es la lente ICL (Figura 14). Es una lente plegable monobloque con hápticos planos en plato realizada de un material denominado *collamer*. El material *collamer* está constituido por un copolímero de polihidroxietilmetacrilato (60%) y un copolímero hidrofóbico de colágeno porcino (0,2%), además de un 36% de agua y un 3,8% de benzofenone, que le confiere una hidrofilia del 37.5% y una gran permeabilidad. Este material permite una transmisión de la luz del 99% y bloquea todas las radiaciones UV bajo los 387 nm de longitud de onda. El índice de refracción de la lente ICL es 1.452. El material *collamer* tiene una excelente biocompatibilidad con los tejidos adyacentes ya que atrae el depósito de una monocapa de fibronectina en la superficie de la lente, lo que inhibe el depósito de proteínas del humor acuoso y la hace invisible al sistema inmunológico.²⁵⁰

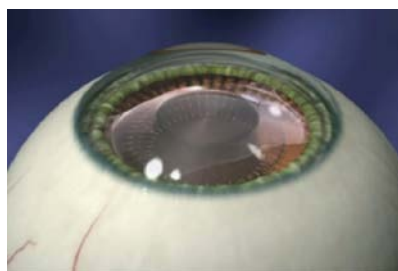


Figura 14. Lente ICL implantada en cámara posterior

El modelo que actualmente se comercializa es la lente Visian ICL modelo V5 que incluye un orificio central (KS-AquaPORT TM) de 360 µm en la ZO que evita la necesidad de realizar iridotomía laser Nd-Yag o iridectomía intraoperatoria. En los primeros estudios experimentales este tipo de lente parecía que prevenía el desarrollo de cataratas al mejorar la circulación del humor acuoso en la superficie anterior del cristalino.^{251, 252} El rango dióptrico de corrección de la lente Visian ICL modelo V4C está entre -18D y +10D con o sin astigmatismo asociado de +6D. Los tamaños disponibles de esta lente son 12,1mm, 12,6mm, 13,2mm y 13,7mm.

1.3.2.2.- LENSECTOMÍA REFRACTIVA O RECAMBIO DEL CRISTALINO TRANSPARENTE

El recambio del cristalino transparente (RCT) o lensectomía refractiva como tratamiento de la alta miopía es un tema controvertido. Boerhaave en el año 1708 sugirió por primera vez esta posibilidad quirúrgica, pero desde los trabajos de Adolf Weber en Alemania en el año 1858 ya se conocen las indicaciones teóricas de la extracción del cristalino esclerótico.

El desarrollo de la facoemulsificación, de las lentes intraoculares, de los materiales viscoelásticos y la aparición de nuevas técnicas de exploración y profilaxis de alteraciones retinianas, demostraron que la lensectomía refractiva podía ser una opción en cirugía refractiva. La lensectomía refractiva ha demostrado ser bien tolerada y efectiva en pacientes presbitas en la corrección de intermedios y altos defectos refractivos miópicos.^{253, 254}

Continuamente se están diseñando nuevos modelos de lentes multifocales, trifocales, acomodativas, difractivas, etc., que permiten obtener buenas agudezas visuales en términos de visión cercana, intermedia y lejana. Además el láser excimer en cualquiera de sus modalidades se puede emplear como un procedimiento complementario a esta técnica en el tratamiento de los defectos refractivos residuales.

El principal inconveniente de la lensectomía refractiva es que los pacientes menores de 50 años, con altos defectos refractivos miópicos y con longitudes axiales > 26,0 mm tienen un riesgo aumentado de desprendimiento de retina (DR), entre un 0% a un 8% según los diferentes estudios. La opacificación de la cápsula posterior también es más frecuente en los altos miopes, y está descrita la realización de capsulotomías con láser Yag en un 37% de casos a los 4 años de la cirugía o hasta en un 62% de los casos, a lo largo de 7 años de seguimiento.²⁵⁵

La elección de implantar una lente fáquica o realizar una lensectomía refractiva depende de varios factores, como la edad del paciente, el tipo de defecto refractivo, o los deseos del paciente en términos de corrección de la presbicia. En general la lensectomía refractiva para la corrección de defectos miópicos debería evitarse en pacientes menores de 50 años, es decir, pacientes que tienen el cristalino funcionando

con la acomodación conservada y en pacientes sin evidencia clínica de presentar desprendimiento de vítreo posterior por el riesgo de DR asociado.²⁵⁵

1.4.- Complicaciones y efectos adversos de la Cirugía Fotoablativa

Numerosas revisiones coinciden en afirmar que existe una tasa muy baja de complicaciones en la cirugía refractiva actual. Los efectos colaterales que se producen con mayor frecuencia como el ojo seco o los problemas de visión nocturna suelen ser molestos para el paciente pero no conllevan un riesgo de pérdida de visión permanente. Además, la mayoría de complicaciones que eventualmente podrían suceder, tanto en cirugía de superficie, como la PRK, como lamelar, LASIK, pueden ser corregidas con efectividad, por lo cual no debería haber secuelas severas a largo plazo.¹⁹³⁻¹⁹⁶ En contrapartida, complicaciones serias que pueden conducir a pérdida significativa de visión como infecciones^{200, 203} o ectasias corneales²⁵⁶⁻²⁶⁰ ocurren muy esporádicamente. La Tabla 1 resume una lista de las complicaciones más frecuentes de la cirugía refractiva con láser excimer.

La PRK y el LASIK son las cirugías refractivas más extendidas para la corrección de la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo. Los resultados clínicos con estos procedimientos dependen, en gran parte, de la respuesta de curación del daño corneal. Dependiendo del nivel de corrección, es decir del número de dioptrías a corregir, la respuesta corneal de curación a la herida y el estímulo de respuesta fibrótica generalmente son más fuertes tras la PRK, posiblemente como consecuencia de la alteración de la membrana basal que cubre la córnea central.^{261, 262}

El proceso fisiológico de curación de heridas ha sido descrito como una compleja secuencia de eventos en cascada que normalmente contribuye a la reparación del daño y restablece la función normal. La diversidad biológica en la respuesta de cicatrización de la herida corneal es un factor importante en el resultado de todas los procedimientos quirúrgicos corneales. Es un factor determinante en la aparición de hipercorrecciones o hipocorrecciones refractivas, regresiones u otras complicaciones, como el *haze* (neblina) o la inestabilidad refractiva, que pueden ocurrir en las técnicas PRK, LASEK o LASIK.²⁶³

Uno de los mayores desafíos en la biología corneal es promover la reparación del tejido a través de la regeneración en lugar de la fibrosis. Se cree que la elección entre la regeneración o la fibrosis radica en el control de la activación de los fibroblastos.²⁶¹

Complicaciones de la cirugía de superficie	
Complicaciones Intraoperatorias	
	Desepitelización incompleta
	Resecamiento del lecho estromal
	Pérdida de fijación del paciente
Complicaciones Postoperatorias	
	Retrasos en la reepitelización
	Queratitis infecciosa
	Halos y deslumbramientos
	Ojo seco
	Opacidad subepitelial (Haze corneal)
Complicaciones de la cirugía lamelar	
Complicaciones Intraoperatorias	
	Corte irregular o incompleto
	Flap libre
	Flap en ojal (button hole)
	Flap descentrado o pequeño
	Resecamiento del lecho estromal
	Ablación descentrada
Complicaciones Postoperatorias	
	Hipocorrecciones o hipercorrecciones
	Desplazamiento del flap
	Estrías del flap
	Pérdida del flap
	Queratitis lamelar difusa
	Queratitis infecciosa
	Crecimientos epiteliales en la interfase
	Halos y deslumbramientos
	Ojo seco
	Ectasia corneal

Tabla 1. Complicaciones de la cirugía refractiva con láser excimer

Se han realizado muchos estudios experimentales de cicatrización de heridas con modelos animales.^{264, 265} Mohan et al.²⁶⁶ analizaron diferencias cualitativas y cuantitativas en las respuestas celulares en el estroma corneal desde las 4 horas hasta los 3 meses tras PRK y LASIK en un numeroso grupo de ojos de conejo. Según este estudio, la apoptosis de queratocitos, la proliferación de queratocitos y la generación de miofibroblastos fue significativamente mayor en los ojos sometidos a una alta corrección mediante PRK en comparación con el grupo de alta corrección con LASIK y de corrección moderada con PRK. En el LASIK, la apoptosis y la proliferación de queratocitos se produjo por encima y por debajo de la interfase laminar intraestromal. Por el contrario, en la PRK, la apoptosis de los queratocitos se produce en el estroma superficial y la proliferación de los queratocitos ocurre en el estroma posterior y periférico. Lo curioso es que no hubo generación de miofibroblastos en la córnea central en los ojos intervenidos de alta corrección con LASIK y de moderada corrección con PRK, en contraste el grupo de alta corrección mediante PRK. Este resultado con ojos de conejo está en consonancia con los resultados clínicos observados en ojos humanos en los que la incidencia de *haze* en LASIK o PRK de baja corrección es muy bajo.^{267, 268}

Por lo tanto, los hallazgos de la investigación en los estudios con animales proporcionaron ideas importantes sobre las respuestas de curación tras PRK y LASIK en humanos.

1.4.1.- COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA LASIK

La conservación de la integridad del epitelio corneal central resulta en una menor interacción de células epiteliales-estromales y en una tasa más baja de apoptosis y necrosis de queratocitos. De manera similar, se observa una menor proliferación de queratocitos y una diferenciación de miofibroblastos.²⁶⁶ Esto, a su vez, se correlaciona con una menor regresión y una reducida aparición de *haze*.

1.4.1.1.- REGRESIÓN

La regresión refractiva se define como una pérdida gradual, parcial o total de la corrección inicial que limita la predictibilidad de todos procedimientos de cirugía refractiva corneal. La regresión después del LASIK es atribuible a una hiperplasia epitelial y a una remodelación estromal.¹⁸⁵

La tendencia general de regresión después del LASIK es mucho menos significativa que tras la PRK.²⁶⁹ Sin embargo existe una considerable variabilidad en la respuesta de las células corneales después del LASIK debido a la variabilidad genética y a las variables operativas de la técnica, incluida la magnitud de la respuesta inflamatoria, la profundidad y el diámetro de la ablación, la refracción preoperatoria y el espesor del flap. Por ejemplo, un flap fino puede estar asociado con una marcada regresión, probablemente debido a una mayor interacción estromal-epitelial en la cicatrización, como el aumento de la producción de los factores de crecimiento del epitelio, tales como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF: *Hepatocyte Growth Factor*) o el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF: *Keratinocyte Growth Factor*), por los fibroblastos y/o los miofibroblastos que modulan la proliferación y diferenciación epitelial. Por lo tanto, cuanto más delgado sea el flap, más se asemejan las interacciones estroma-epitelio encontradas en la PRK.¹⁸⁵

La hiperplasia epitelial después del LASIK puede ser un mecanismo natural de defensa en el que los queratocitos responden al trauma corneal para reconstruir y preservar la estructura original y la conformación del tejido corneal. Estos procesos también pueden servir para restablecer la regularidad de la superficie epitelial. Un engrosamiento epitelial focal también puede estar asociado con irregularidades en la membrana de Bowman. La respuesta de hiperplasia epitelial juega un papel muy importante en el resultado refractivo.²⁷⁰

La intensidad de la respuesta corneal tras el impacto quirúrgico es a menudo variable entre los ojos de diferentes individuos con niveles similares de corrección o, incluso, entre los dos ojos de un mismo paciente. El estímulo para la respuesta celular tras el LASIK depende de muchos factores, como la liberación local de citoquinas, los factores de crecimiento y las quimiocinas de las células epiteliales alteradas y los

queratocitos activados. Después de un procedimiento LASIK normal, sin embargo, solo hay un mínimo trauma epitelial periférico, que corresponde al borde del flap.¹⁸⁵

La recuperación del espesor epitelial normal puede tardar meses o, incluso, años. Estos cambios pueden, a su vez, tener importantes efectos sobre la estabilidad a largo plazo de la corrección refractiva.

Los defectos epiteliales del flap inducidos por el microqueratomo aumentan el proceso general de curación del trauma. El aumento de la respuesta de curación puede ser atribuible a una mayor liberación de citocinas derivadas del epitelio, lo que aumenta la apoptosis de queratocitos, la proliferación de queratocitos y la generación de miofibroblastos o el daño de la membrana basal.²⁷¹

1.4.1.2.- HAZE

La aparición de turbidez o neblina corneal se caracteriza por una reducción de la transparencia de la córnea. La creación del flap durante el LASIK mantiene una zona de córnea normal entre el epitelio y el lecho estromal. Esto probablemente disminuya la interacción entre las células estromales activadas y el epitelio suprayacente requeridas para la generación de miofibroblastos.^{266, 272} En los bordes del flap, sin embargo, hay contacto directo entre los queratocitos normales y los activados en el tejido estromal y el epitelio en el lugar del corte. Como resultado, la respuesta de curación es más alta en la periferia de la córnea después del LASIK. Esto se puede notar clínicamente observando la neblina circunferencial o la cicatriz alrededor del borde del flap.

Por otro lado, la membrana basal en la córnea central está intacta después del LASIK. Se desconoce si la falta de la generación de miofibroblastos en la córnea central tras la cirugía se debe a la distancia entre los queratocitos activados, que están a nivel de la interfase laminar, y el epitelio o a la presencia de la membrana basal intacta.²⁶⁶

El *haze* se puede observar en la interfase central después del LASIK bajo determinadas circunstancias, como en la queratitis lamelar difusa (DLK: *Diffuse Lamellar Keratitis*), en flaps con forma de *donut* y en casos de persistencia de restos epiteliales en la interfase.^{272, 273}

1.4.1.3.- OJO SECO

Los síntomas de lo ojo seco tras cirugía LASIK se desarrollan habitualmente como consecuencia directa de la epitelopatía neurotrófica relacionada con el corte de los nervios corneales durante la formación del flap. El reflejo de la glándula lagrimal también se ve alterado después de la creación del flap. Esto puede resultar en una disminución en la frecuencia de parpadeo, que también podría contribuir al trastorno de la superficie ocular asociado al LASIK.²⁷⁴

La posición de la bisagra del flap también puede ser importante para la fisiopatología de la epitelopatía neurotrófica producida por el LASIK.²⁷⁵ Dado que la

mayoría de los nervios corneales posteriores largos que inervan la córnea entran al ojo en las posiciones de las 3 y las 9, los flaps con bisagra nasal pueden presentar algunas ventajas en comparación con las bisagras superiores. En la mayoría de los casos, esta condición es temporal y se resuelve tras la regeneración de los nervios en un período de 6 a 8 meses después de la cirugía.^{276, 277}

1.4.1.4.- QUERATITIS LAMELAR DIFUSA

La DLK es una infiltración difusa, no infecciosa, de células inflamatorias confinadas en la entrecara. La fisiopatología implica la presencia en la interfase de un quimioatrayente, directo o indirecto, de células inflamatorias.²⁷⁸

Han sido identificados dos tipos de DLK: epidémicas y esporádicas. Se cree que la DLK epidémica es causada por la introducción de un factor irritante en la interfase. Sustancias que han sido implicadas son detergentes, el talco de los guantes, el aceite del microqueratomo, residuos de la cuchilla o, como en la mayoría de los casos, endotoxinas bacterianas que quedan en los instrumentos después de la esterilización.²⁷⁸

La DLK esporádica generalmente se asocia con sangre, secreciones de las glándulas de Meibomio, o células epiteliales en la interfase, pero puede también aparecer después de una simple abrasión epitelial meses o años después del LASIK.²⁷⁹

1.4.1.5.- COMPLICACIONES CON EL MICROQUERATOMO

Las complicaciones más severas asociadas al LASIK se relacionan con el uso del microqueratomo. En ocasiones causadas por problemas mecánicos o eléctricos y, en otras, por errores del propio cirujano, como un mal ensamblaje de las partes constituyentes. Esto, asociado a una imprecisa succión o a la pérdida de la misma, por diversas causas durante el corte, puede conducir a la creación de un flap irregular, incompleto, excesivamente fino o, incluso, completo (*free cap*). La baja incidencia de estas complicaciones se piensa que ha disminuido con las mejoras introducidas en los modernos microqueratomos²⁸⁰ y, sobre todo, con la introducción del láser de femtosegundo para la creación del flap.

La fricción que provoca el paso del microqueratomo sobre la córnea puede provocar un defecto epitelial; siendo el riesgo proporcional a la edad del paciente y el segundo ojo tiene más probabilidad de sufrir un defecto epitelial (57%) si lo sufre el primero.²⁸¹

1.4.1.6.- ISLAS CENTRALES

En la topografía corneal aparece una "isla central" como un área de elevación central de la córnea rodeado por un área de aplanamiento que corresponde a la zona de tratamiento miope en la región paracentral. Las islas centrales, pueden causar síntomas visuales al paciente, produciendo principalmente una disminución significativa de la agudeza visual, glare, imágenes fantasmas, imágenes distorsionadas,

halos o incluso llegando a producir diplopia monocular debido al astigmatismo irregular.²⁸²

1.4.1.7.- DESCENTRAMIENTO DE LA ABLACIÓN

El centrado exacto durante el procedimiento del láser excimer es vital para optimizar los resultados refractivos y, por tanto, visuales. Una ablación descentrada se puede producir si el ojo del paciente se desplaza y pierde la fijación o si el cirujano coloca inicialmente la cabeza del paciente incorrectamente; si el ojo del paciente no está perpendicular al tratamiento láser, puede producirse paralaje. La incidencia de descentramiento aumenta con la lentitud rastreo del ojo, ablaciones hipermétropes y mayores correcciones refractivas, debido a tiempos de ablación más largos. La disminución puede reducirse asegurando que la cabeza del paciente permanece en el plano correcto durante todo el tratamiento, es decir, perpendicular al láser y que no haya inclinación de la cabeza.²⁸³

1.4.1.8.- ECTASIA IATROÉNICA

La ectasia posterior a la cirugía refractiva, conocida como ectasia iatrogénica, es producida por una debilidad de la córnea que se manifiesta con astigmatismo irregular progresivo y cambios refractivos que provocan una importante disminución de la agudeza visual tanto sin corrección como con la mejor compensación en.²⁵⁶⁻²⁶⁰

Esta complicación es ampliamente tratada en el punto 1.6.

1.4.1.9.- ABERRACIONES ÓPTICAS

Numerosos estudios han demostrado que la fotoablación con láser excimer aumenta las aberraciones de alto orden. La creación del flap también contribuye al incremento de estas aberraciones.²⁸⁴⁻²⁸⁶ El aumento de las aberraciones de alto orden está relacionado con algunas de las quejas relativamente frecuentes relacionadas con la visión nocturna.

1.4.1.10.- COMPLICACIONES POCO FRECUENTES

Tas la cirugía LASIK, aunque muy poco frecuente, puede aparecer edema corneal asociado a córnea *guttata* preoperatoria. Igualmente se han reportados algunos casos de desprendimiento de retina.^{287,288} Otras complicaciones del segmento posterior del ojo son la hemorragia subhialoidea premacular, la isquemia del nervio óptico, la hemorragia macular asociada a estrías de laca preexistentes o neovascularización previa, los infartos coroideos y el escotoma anular.²⁸⁹ Otra complicación poco frecuente es la diplopia binocular, relacionada con la necesidad previa de prismas, aniseiconia, monovisión iatrogénica y control inadecuado de la acomodación en pacientes con estrabismo.^{290,291}

1.4.1.11.- COMPLICACIONES DEL LÁSER DE FEMTOSEGUNDO

1.4.1.11.1- Síndrome de sensibilidad transitoria a la Luz

El síndrome de sensibilidad transitoria a la luz es un efecto adverso único tras el uso del láser de femtosegundo (*fs*), relacionado principalmente con los primeros modelos de láseres de 6 kHz y 15 kHz, raramente descrito con los modelos de 30 kHz y de 60 kHz.²⁹²

Agrupar una serie de síntomas que se desarrollan de días a semanas tras la cirugía LASIK con el láser de *fs*. Normalmente estos síntomas comienzan con mayor sensibilidad a la luz intensa de 2 a 6 semanas tras la cirugía sin complicaciones. La AV sin corrección es buena y la exploración del segmento anterior no refleja ningún hallazgo que justifique dicha sintomatología.²⁹³

Aunque es de etiología desconocida, la causa más aceptada ha sido un posible origen inflamatorio. Tanto la migración de citoquinas de la interfase al iris y a la esclera, los acúmulos de restos necróticos o subproductos de las burbujas de gas, como la activación de queratocitos en la interfase se han sido sugerido como causas posibles que desencadenen el mecanismo de inflamación.²⁹⁴

1.4.1.11.2- Resplandor en Arco Iris

El resplandor en arco iris es otro efecto adverso único del láser de *fs*. Este fenómeno se ha descrito como un efecto óptico y se cree que es una consecuencia de la dispersión de la luz.²⁹⁵

Los pacientes manifiestan observar un espectro de bandas coloreadas de radiación a partir de una fuente de luz blanca en un ambiente oscuro, sin aparente disminución en la AV.²⁹⁵

1.4.2.- COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA PRK

La PRK implica la eliminación mecánica del epitelio, que incluye la eliminación de la membrana basal epitelial, y posterior fotoablación con láser de la capa de Bowman y el estroma anterior. La eliminación de la membrana basal epitelial expone directamente queratocitos estromales anteriores al efecto de citoquinas y factores de crecimiento liberados por las células epiteliales lesionadas y a los factores presentes en la película lagrimal.²⁶³

La respuesta de cicatrización corneal que ocurre después de la PRK suele ser más intenso que después del LASIK para un mismo grado de corrección. Por lo tanto, las complicaciones relacionadas con la curación de heridas tienden a ser más significativas después de la PRK. Estas incluyen regresión, hipercorrección y neblina.²⁶³

1.4.2.1- HIPERCORRECCIÓN E HIPOCORRECCIÓN

La regresión y la hipercorrección se encuentran entre las complicaciones más comunes después de la PRK. Tras el trauma quirúrgico las células del estroma y del epitelio redireccionan sus esfuerzos hacia la respuesta al daño y a la restauración de la estructura y función normal. Cuanto más tejido se ablacione, más fuerte es la respuesta celular. Estudios previos han demostrado que la magnitud de apoptosis de los queratocitos del estroma anterior, la proliferación de queratocitos y la transformación de miofibroblastos depende del grado de corrección refractiva.⁴⁴ Diferentes hipótesis han sido propuestas para explicar estas diferencias. Un posible mecanismo sería la diferencia de la respuesta entre los queratocitos del estroma anterior y posterior. Se sabe que la distribución de queratocitos es heterogénea, con una menor concentración en la parte posterior estromal, que podría contribuir a la diferencia en la cicatrización entre correcciones bajas y altas con PRK.²⁹⁶

La hiperplasia epitelial y la remodelación estromal son dos procesos relacionados con la cicatrización de heridas que contribuyen notablemente a la precisión refractiva y a la estabilidad después de la cirugía PRK.

1.4.2.2- REGRESIÓN

La regresión es una complicación mucho más común tras la PRK que tras el LASIK, especialmente en ojos sometidos a una mayor corrección. Esta diferencia está relacionada en gran parte en la medida y localización del trauma epitelial y la localización de la respuesta de cicatrización de la herida estromal después de la PRK en comparación con el LASIK. Cuanto mayor es la lesión epitelial creada, mayor es el estímulo para los cambios en las células estromales y para la regeneración epitelial.¹⁸⁵

Las células epiteliales lesionadas liberan varias citoquinas diferentes y factores de crecimiento que modulan la muerte celular, la proliferación, la diferenciación y otras funciones de células estromales.²⁹⁷

La curación de las heridas epiteliales implica cuatro componentes principales: la migración celular, la proliferación celular, la adhesión celular y la diferenciación celular.²⁹⁸ Inmediatamente después del daño a las células epiteliales, las células epiteliales vecinas intactas inician un movimiento migratorio para cubrir el área defectuoso con una monocapa celular para después adherirse a la membrana basal.²⁹⁸ Cuando la membrana basal es dañada, el factor de crecimiento epidermal (EGF: *Epidermal Growth Factor*) mejora la producción de fibronectina para cubrir el área defectuosa, que actúa como una matriz temporal para la adhesión de células epiteliales.^{298,299} El espesor de la capa epitelial es crítico en los resultados refractivos después de la PRK. Un engrosamiento del epitelio está típicamente asociado con el enmascaramiento del aplanamiento de la superficie del estroma en tratamientos para la miopía o en el incurvamiento en los tratamientos para la hipermetropía y, por lo tanto, con la regresión.

1.4.2.3- HAZE

La transparencia corneal depende de una distribución precisa y un espaciado regular de las fibras de colágeno con un diámetro notablemente uniforme. Además, los proteoglicanos y los glicosaminoglicanos son macromoléculas importantes presentes en el matriz extracelular (MEC) que también contribuye a la transparencia corneal. En caso de cirugía corneal o trauma, la conformación natural de la MEC se altera. El resultado final es una disminución en la transparencia del tejido denominado turbidez corneal o *haze*.¹⁸⁵

La turbidez corneal es mucho más común después de la PRK que tras el LASIK y normalmente se localiza en el estroma subepitelial anterior. Un *haze* clínicamente insignificante está presente en la mayoría de los ojos sometidos a PRK y puede durar de 1 a 2 años después de la cirugía. Sin embargo un *haze* clínicamente significativo (Figura 15) solo ocurre en un pequeño porcentaje de ojos, por lo general menos de un 0,5% hasta un 3%, dependiendo del grado de corrección y de otros factores.^{300, 301} Se ha sugerido, pero no concluyentemente confirmado, que el desarrollo del *haze* postoperatorio tras PRK se asocia con la eliminación de la membrana basal epitelial.³⁰²

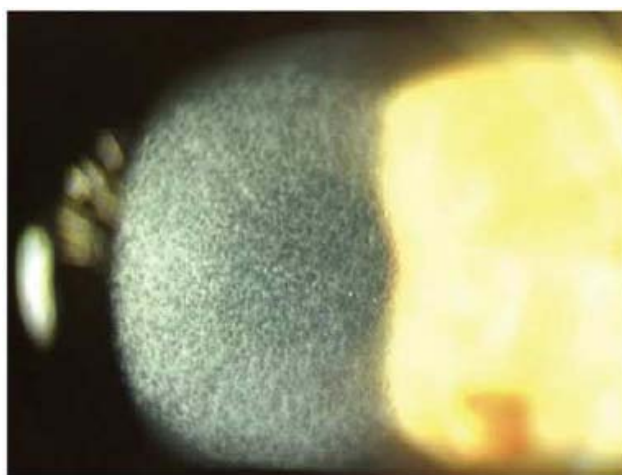


Figura 15. Haze corneal severo tras cirugía PRK. El patrón reticular es característico

El *haze* clínicamente significativo es muy raro después de PRK en la corrección de miopías bajas.³⁰³ Hay muchos factores relacionados con la formación de *haze*. Estos pueden incluir la profundidad de la ablación, la regularidad de la superficie del estroma y el tiempo requerido para el cierre del defecto epitelial.³⁰⁴

Se observan dos tipos de *haze* después de PRK. El más común es la neblina transitoria típica que se observa entre los meses 1 y 3 tras la cirugía. Este tipo de neblina rara vez se asocia con síntomas clínicos y generalmente desaparece dentro del primer año de la cirugía. El otro tipo, el *haze* tardío, es mucho menos común y generalmente se aprecia entre los meses 2 y 5 después del procedimiento en ojos con buen resultado postquirúrgico. Este tipo puede comprometer gravemente la visión

debido a una marcada disminución en la transparencia y a una regresión en la corrección refractiva; aunque ambas se resuelven con el tiempo.^{266, 305}

1.4.2.3- OJO SECO

Los niveles de los factores de crecimiento en la lágrima están aumentados considerablemente después de una lesión epitelial.³⁰⁶ Estos factores de crecimiento probablemente contribuyan a la respuesta de curación en el epitelio y en el estroma. Wilson et al¹³ encontraron una mayor expresión de HGF, KGF y EGF en la glándula lagrimal y en la lágrima en respuesta al daño epitelial. Muchos otros péptidos, como la tenascina y el péptido relacionado con el gen de calcitonina, aumentaron en la lágrima después de la PRK.³⁰⁷

Los síntomas del ojo seco son mucho menos comunes después de la PRK en relación al LASIK. El proceso de reinervación lleva menos tiempo tras la PRK ya que las terminaciones nerviosas ablacionadas están muy cerca de la superficie epitelial suprayacente. Los nervios también se ven menos afectados en la PRK por un diámetro corneal alterado más ajustado, correspondiente a la zona de ablación, en comparación con el LASIK, donde el diámetro del flap excede la zona de ablación y a menudo se extiende casi al limbo.²⁷⁷

1.5.- Ectasias Corneales

1.5.1.- CONCEPTO DE ECTASIA CORNEAL

Las alteraciones corneales ectásicas primarias no inflamatorias son el conjunto de alteraciones morfológicas y estructurales que se acompañan de incremento en la curvatura y disminución en el espesor corneal, llevando a una protrusión corneal progresiva. Resultan en un deterioro progresivo de la calidad óptica de la misma, produciendo una grave disminución de la agudeza visual en los casos más severos.³⁰⁸

Toda ectasia corneal lleva asociada una alteración en el comportamiento biomecánico de la córnea,³⁰⁹ ya que el progresivo encorvamiento de la cara posterior de la misma origina un adelgazamiento estromal, el cual inicialmente se compensa con la cara anterior de la córnea por la gran actividad hiperplásica del epitelio,³¹⁰ siendo imposible de enmascarar en los casos más avanzados, convirtiéndose en un adelgazamiento patológico. Estas enfermedades no son clínicamente inflamatorias y son generalmente bilaterales y asimétricas.

Aunque los factores etiológicos fundamentales de estas distrofias son genéticos, los mecanismos patogénicos son aún desconocidos.³¹¹ Se ha documentado herencia multifactorial y Mendeliana en queratocono (QC).³¹¹ Adicionalmente, en cuanto a factores ambientales, diversos estudios indican que los pacientes con ectasia corneal, en general, se frotan los ojos más que los pacientes de control sanos.³¹²

1.5.2. TIPOS DE ECTASIAS CORNEALES

Una clasificación típica de las ectasias atiende a la localización de las mismas. Así, cabrían tres grupos:³⁰⁸

- *Ectasia corneal axial (central o paracentral)*: El modelo principal es el QC anterior (Figura 16). Se incluyen en este grupo el QC posterior, el cual es una anomalía congénita rara, que puede progresar y causar ectasia anterior axial.
- *Ectasia corneal generalizada o difusa*: Se refiere, ante todo, al queratoglobo. Este cuadro se caracteriza por un adelgazamiento corneal difuso, de limbo a limbo.
- *Ectasia corneal periférica*: Incluye el QC en los casos en que está desplazado periféricamente y la degeneración marginal pelúcida (DMP), como muestra la Figura 17.

A continuación se amplía la información de todas las condiciones ectásicas.

1.5.2.1.- QUERATOCONO

El queratocono (QC), del griego *kerato*, córnea y *Konos*, cono, se definió clásicamente como una patología corneal, crónica, bilateral pero asimétrica y progresiva, en la cual la córnea adopta una forma cónica. Se produce un adelgazamiento (ectasia) estromal en la región central o paracentral inferior de la córnea que induce astigmatismo irregular con o sin miopía conllevando un descenso significativo de la agudeza visual.³¹²



Figura 16. El queratocono típicamente se caracteriza por adelgazamiento y protrusión algo cónica de la córnea, con su máxima curvatura un poco por debajo del centro geométrico de la misma

Recientemente esta definición a sufrido una importante modificación al empezar a pensar en el QC como una patología con componente inflamatorio y neurotrófico, por lo que podríamos considerarla como una enfermedad neuroinflamatoria de la córnea.^{313, 314}

Se trata de la ectasia más frecuente y conocida. Según algunas series, la prevalencia del QC es de 54 casos por cada 100.000 habitantes y la incidencia de 2 casos por cada 100.000 habitantes.³¹⁵ Sin embargo se piensa que puede ser superior si se incluyeran los QC frustres o subclínicos, los sospechosos, los mal diagnosticados e, incluso, si se realizaran topografías corneales de manera rutinaria. La tasa de prevalencia es de 1 por cada 2000 habitantes en la población general. En función de factores genéticos y ambientales, la prevalencia del QC es variable en las distintas partes del mundo.³¹⁶ Esta gran discordancia es seguramente debida a predisposiciones genéticas, localización geográfica y exposiciones a factores de riesgo diferentes pero, sin duda, también tienen que ver los diferentes protocolos y criterios diagnósticos. La mayor parte de los estudios coinciden en que no hay diferencias entre ambos sexos, aunque existen autores que defienden una mayor prevalencia en hombres y otros en mujeres.^{317, 318}

Por lo que respecta a la edad de aparición, es más frecuente que sea en las primeras décadas de vida, por lo que tiene un impacto importante en la calidad de vida de estos pacientes. Se sabe que progresa más rápidamente en personas jóvenes y más rápido cuanto más temprana sea la edad de aparición, hasta tal punto que, en aproximadamente un 20% de los casos, se precisa una queratoplastia.^{317, 318}

Esta patología presenta una gran variabilidad de síntomas, dependiendo de lo avanzado que esté el proceso. En estadios iniciales la visión puede no estar afectada y solo detectarse un cambio en la graduación del paciente. Según progresa la enfermedad suele existir una mala adaptación a las gafas y, difícilmente, se consiguen agudezas visuales de 1,0. En estadios finales, pueden aparecer imágenes muy distorsionadas con deslumbramiento, halos, diplopia y con un importante compromiso visual.³¹⁴

En cuanto a sus signos, en la *fase inicial* del QC el aspecto en la lámpara de hendidura puede ser normal. La queratometría revela cierto incurvamiento. Aparecen sombras en tijera en la esquiascopia, y por retroiluminación con la pupila dilatada el signo de *la gota de aceite de Charleux*. En topografía se detectan cambios típicos en la curvatura corneal y en la paquimetría también se puede objetivar el adelgazamiento corneal antes de que sea visible en la exploración biomicroscópica.³¹⁵

En la *fase intermedia* del QC se hace visible el adelgazamiento corneal central o paracentral inferior y aparecen los signos clásicos: protrusión cónica; estrías de Vogt: finas líneas verticales en el estroma profundo y la membrana de Descemet paralelas al eje del cono. Aparecen por compresión y rotura de la membrana de Descemet; espacios anteriores vacíos: histopatológicamente corresponden a roturas en la membrana de Bowman; anillo de Fleischer: línea ocre-marronácea en forma de arco o anillo completo, rodeando la base del cono que corresponde a depósitos de hemosiderina; aumento de la visualización de los nervios intracorneales; opacidades superficiales en el vértice del cono, entre el epitelio y el estroma anterior,

correspondientes a roturas en la capa de Bowman y a la subsiguiente cicatrización; y opacidades profundas.³¹⁹

En *fases avanzadas* del QC, el adelgazamiento y la ectasia se hacen más severos. Pueden aparecer signos externos como el signo de Munson, que consiste en una deformación en “V” del párpado inferior al mirar hacia abajo, o el signo de Rizzuti, que es la aparición de un reflejo luminoso en el limbo nasal al iluminar desde el lado temporal.³¹⁹

En *estadios muy avanzados* de la enfermedad, el adelgazamiento y el estiramiento estromales son tales que se producen roturas en la membrana de Descemet produciéndose una hidratación brusca de la córnea por el paso del humor acuoso a través de la membrana rota. Como consecuencia la córnea se edematiza de forma brusca y el paciente sufre una pérdida severa de su visión. Este cuadro es conocido como queratocono agudo, hydrops o hidropesía corneal.³¹⁹

En cuanto a su fisiopatología, el adelgazamiento de la córnea central, que es una constante del QC, se debe a una alteración en el estroma en la que están implicados tanto los elementos celulares como los extracelulares. Parece que elementos del entorno (inflamación, frotamiento ocular, lente de contacto), tienen una intervención más o menos decisiva, pero son fenómenos internos (estrés oxidativo, apoptosis, alteración del colágeno), los que determinan la aparición del QC. De todos modos, aunque están descritos diversos mecanismos patogénicos, la cascada de eventos que desencadenan el QC aún no está clara.³¹¹

Cabe mencionar el *Queratocono posterior*, una rara afección que consiste en una depresión de la superficie posterior de la córnea y no tiene relación con el QC anterior. Se trata de una anomalía congénita y en principio no progresiva (aunque puede haber un cierto avance con la edad). Según su extensión, puede ser general o localizado.³⁰⁸

1.5.2.2.- QUERATOGLOBO

Es una ectasia muy infrecuente, descrita por Verrey en 1947. Casi siempre bilateral y generalmente no progresiva. La típica protrusión globular de la córnea es debida a un adelgazamiento generalizado, más marcado en la periferia, adoptando un perfil corneal en forma globular. La cámara anterior es profunda. El diámetro corneal suele ser normal y solo en algún caso se ha encontrado aumentado. La hidropesía aguda es frecuente (aunque menos que en el QC), tras la cual suelen quedar opacidades en el estroma profundo (frecuentemente en la periferia media).³²⁰ Aunque principalmente se ha considerado un trastorno congénito con presentación desde el nacimiento, se han descrito formas adquiridas. La genética aún no está del todo clara pero podrían existir asociaciones con el QC.^{320, 321}

1.5.2.3.- DEGENERACIÓN MARGINAL PELÚCIDA

La degeneración marginal pelúcida o queratotoro se caracteriza por un adelgazamiento corneal bilateral, asimétrico y periférico, adyacente al limbo inferior con una zona característica de 1-2 mm de córnea normal entre la ectasia y el limbo.³²²

Muestra un astigmatismo inverso e irregular con una curvatura muy plana en el meridiano vertical y un aumento de elevación por protrusión en la parte inferior de la córnea. También es característico un alto poder dióptrico en los meridianos oblicuos inferiores dando un típico patrón de “alas de mariposa”.³²²

Su edad de aparición (20-40 años), sus similitudes histológicas con el QC, nos obliga a incluirla en el diagnóstico diferencial.³²²

En esta enfermedad corneal la presencia de aberración *trefoil* es característica, sin embargo, tanto la aberración comática como la esférica no suelen ser representativas, lo cual no sucede en el QC.³²³

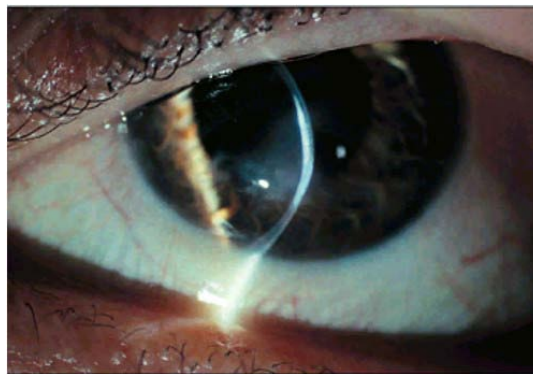


Figura 17. En la degeneración marginal pelúcida el área de máximo adelgazamiento corneal se encuentra en la periferia inferior

La hidropesía aguda puede desarrollarse, aunque menos frecuentemente que en el QC, y puede producir edema corneal inferior, cicatrización y vascularización. También puede aparecer una línea férrica corneal.³²³

1.5.2.4.- DEGENERACIÓN MARGINAL EN SURCO

Degeneración no inflamatoria caracterizada por un adelgazamiento corneal periférico, asintomático y acompañado de una línea de vascularización superficial denominada degeneración senil en surco. Debe diferenciarse del espacio transparente que existe entre el limbo y el arco lipídico. No se asocia a signos inflamatorios. Generalmente no supone un compromiso visual para el paciente salvo que se produzca astigmatismo corneal irregular. Aunque esta entidad afecta al espesor corneal no llega a producir una ectasia visible. Además, al ser asintomática, no precisa tratamiento.³⁰⁸

1.5.2.5.- DEGENERACIÓN MARGINAL DE TERRIEN

La degeneración marginal de Terrien es una ectasia corneal periférica poco frecuente y de etiología desconocida. En la mayoría de los pacientes el proceso es bilateral pero generalmente asimétrico. Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente entre los 20 y los 40 años. Tiene predominio por el sexo masculino y, en algunos casos, se asocia a un pseudopterigión.³²⁴

Su principal característica es la presencia de vascularización corneal y de depósitos lipoideos en el área ectásica. Suele evolucionar lentamente y originarse en la zona nasal superior en forma de opacidades puntiformes estromales, separadas por una zona trasparente de limbo. Con el paso del tiempo las opacidades confluyen y forman una opacidad anular que afecta a todo el espesor corneal. El adelgazamiento, en principio en forma de arco generalmente superior, progresa circunferencialmente y en casos raros también puede hacerlo centralmente.³²⁴

1.5.2.6.- ECTASIA POST CIRUGÍA REFRACTIVA CORNEAL

La ectasia corneal tras la cirugía refractiva es una de las complicaciones más temidas por los cirujanos. Se ha descrito asociada a las diferentes técnicas: LASIK, Queratotomía Radial e, incluso, PRK.²⁵⁶⁻²⁶⁰

Prestaremos especial atención al riesgo de este tipo de ectasia, ya que es uno de los objetos de estudio del presente trabajo. Se detalla ampliamente en el siguiente punto.

1.6.- Riesgo de ectasia en cirugía refractiva corneal

La ectasia progresiva iatrogénica o queratectasia ha emergido como una rara, pero muy severa, complicación de los procedimientos de corrección de la visión con láser (CVL),³²⁵ descrita por Seiler en 1998. Aunque la incidencia real de ectasia es indeterminada, la tasa cae entre niveles relativamente altos de 0,66²⁵⁸ y 0,57 %, ³²⁶ hasta 0,2%,³²⁷ 0,05%³²⁸ ó 0,04%.³²⁹ Su etiología se debate entre la inestabilidad biomecánica inducida o la evolución de un proceso crónico subclínico pre-existente.³³⁰ Está caracterizada por un progresivo déficit estructural con un incremento de la toricidad junto con un adelgazamiento corneal que provoca las conocidas anomalías topográficas (generalmente incurvamiento central e inferior, como muestra la Figura 18, que se traducen en un incremento del defecto miópico y del astigmático y una disminución de la mejor agudeza visual corregida, causando frustración para los cirujanos refractivos e insatisfacción entre los pacientes.³²⁶ También hay un alto riesgo de litigios, reclamaciones de responsabilidad por negligencia y demandas relacionadas

con ectasia progresiva después de CVL. Por ello se han realizado grandes intentos de entender y prevenir la queratectasia.^{331, 332}

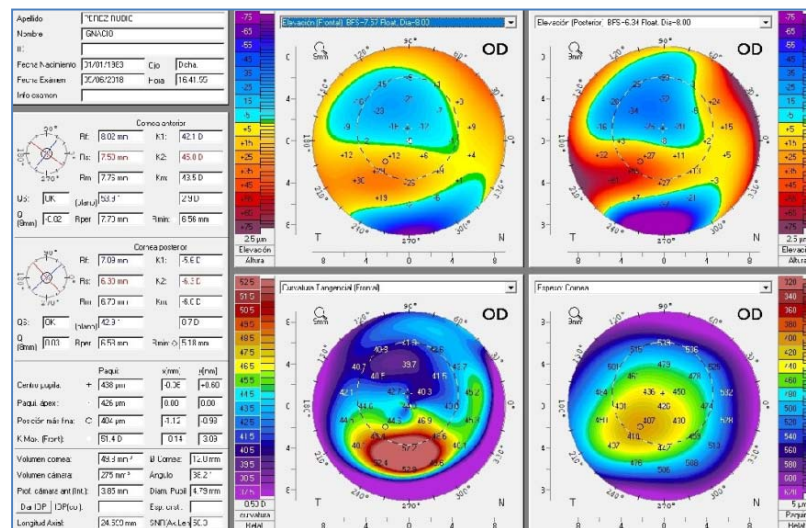


Figura 18. Mapas de elevación, tangencial y paquimétrico del tomógrafo Pentacam que muestra una ectasia post-cirugía LASIK

En la ectasia post-LASIK, el corte lamelar y la ablación con láser excimer conducen a un estado de fallo biomecánico con incapacidad de soportar las continuas tensiones causadas por la PIO, la acción de los músculos extraoculares, el parpadeo, el frotamiento ocular y otras fuerzas.³³² Aunque es más común tras LASIK, también han sido reportados casos tras procedimientos de ablación en superficie donde el impacto biomecánico en la córnea es menor.³³³ La ablación del láser excimer en sí misma tiene un impacto biomecánico en la córnea, sin embargo, el flap en el LASIK tiene un efecto más pronunciado.¹¹⁶ En la literatura aparece descrito un caso de ectasia unilateral post-LASIK, mientras el ojo contralateral permaneció estable tras PRK.³³⁴

Considerando la severidad de tal complicación, la prevención es la mejor de las estrategias.³³⁵ El principal objetivo no es determinar quién desarrollará o no ectasia sino, basándonos en un riguroso análisis científico, determinar qué grupo o grupos de pacientes presentan una alta probabilidad de desarrollarla.³³⁶ Las decisiones clínicas deberían ser tomadas basándose no solo en la evidencia científica sino también en la experiencia práctica individual.³³⁷

Hay tres principales marcos en donde esta condición puede teóricamente ocurrir: 1, cuando una córnea con propensión a desarrollar ectasia se somete a cirugía, como podría ser el caso de pacientes que todavía no han desarrollado los primeros signos detectables en la topografía de una patología corneal intrínseca asociada a debilidad, como en el caso de un QC subclínico; 2, una córnea que, previa a la cirugía, ya es débil pero clínicamente estable y que finalmente es operada, como sería el caso de ojos que presentan formas leves de anomalías topográficas o tomográficas, ojos

cuyos ojos contralaterales presentan QC, y ojos que no presentan criterios específicos de patología asociados con debilidad biomecánica pero que se alejan de los valores de normalidad poblacional y que deben ser considerados ojos estructuralmente sospechosos; ó 3, cuando una córnea aparentemente normal es debilitada por debajo del umbral de seguridad, provocando inestabilidad biomecánica, que podría ser explicada por el porcentaje relativo que aporta el estroma anterior a la solidez total corneal, la cual es modificada tras la cirugía refractiva con láser excimer, asociada al elevado porcentaje de tejido alterado (PTA: *Percentage of Tissue Altered*).³³⁸⁻³⁴⁰

Por lo tanto, factores relevantes en el cribaje para la cirugía refractiva incluyen tanto el análisis de las propiedades intrínsecas biomecánicas, como la información obtenida de la topografía/tomografía y la edad del paciente, así como los datos de la cantidad del tejido alterado por la cirugía y del lecho residual tras la misma.

FACTORES DE RIESGO DE ECTASIA

1.6.1.- INFORMACIÓN OBTENIDA DE LA TOPOGRAFÍA CORNEAL BASADA EN EL DISCO DE PLÁCIDO

La **topografía** corneal automatizada basada en el disco de Plácido fue introducida a finales de los años 80 y permanece hasta nuestros días como estándar de seguridad en el cribaje previo a la cirugía refractiva.³⁴¹

El signo de riesgo de ectasia más importante aún sigue siendo un patrón asimétrico de la topografía corneal; su principio se basa en el análisis computarizado de las imágenes de la córnea obtenidas por reflexión del disco de Plácido sobre la superficie de la misma. Se considera altamente sensible en la detección de QC incipientes, incluso antes de la pérdida de agudeza visual corregida (AVcc) y de la aparición de signos en la biomicroscopía. Klyce y Wilson^{341,342} fueron los primeros en publicar acerca de la normalidad y anomalía de los patrones de la topografía corneal relacionada con el cribaje de la emergente cirugía queratorrefractiva así como de los primeros casos de ectasia post-LASIK asociada a QC subclínicos, permitiendo el desarrollo de numerosa literatura sobre la estrategia en la detección del QC.³⁴¹⁻³⁴⁵

Un mayor y mejor conocimiento del patrón de desviación estándar de la población normal es un paso primordial para cualquier profesional de la cirugía refractiva. La falta de conocimiento esencial aumenta significativamente el riesgo de una interpretación insuficiente. Patrones topográficos levemente anormales se encuentran entre los factores de riesgo más subestimados en cirugía refractiva. Un patrón topográfico corneal alterado representa una estructura frágil a nivel biomecánico, lo que supone un elevado riesgo de ectasia si a dicha córnea se le ablaciona tejido, como sería en el caso de ser sometida a cirugía refractiva.³⁴⁶

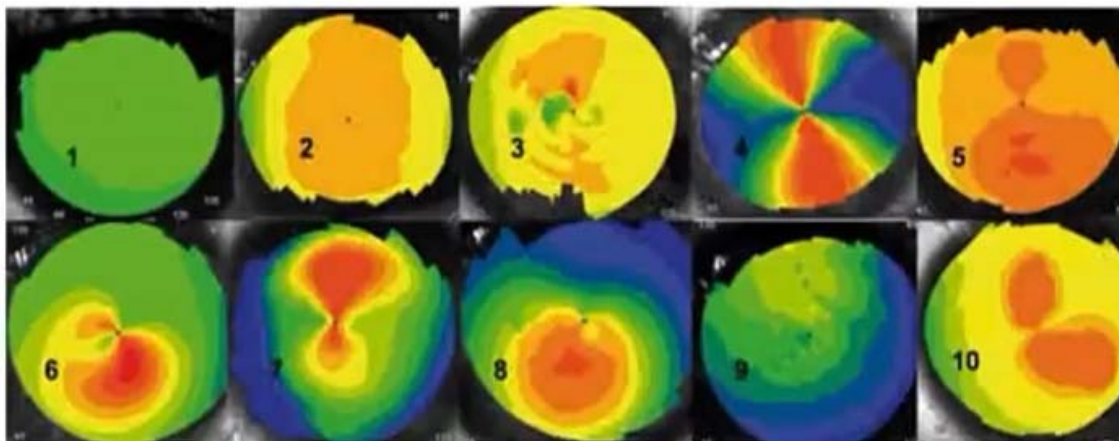


Figura 19. Patrones de curvatura topográficos en población sana según Bogan y su incidencia: 1- Redondo (22,6%), 2- Oval (20,8%), 4- Lazo Topográfico Simétrico (17,5%), 5- Asimétrico (32,1%), 10- Irregular (7,1%). *Bogan et al., Arch Ophthalmol, 1990*

Aunque algunas patologías están relacionadas con patrones topográficos anómalos o con índices alterados, especialmente en casos de QC bien definido (u otra alteración ectásica), estas no son la única forma de presentación de un estado de anomalía. Aparecen algunos signos leves de alteraciones corneales en la estructura intrínseca e, incluso a veces, signos obvios topográficos de anormalidad, que pudieran haber sido clasificados erróneamente a nivel de índices computacionales sin estar clásicamente relacionados con QC.^{340, 347,348}

Existen índices ampliamente utilizados e implementados en numerosos topógrafos. Rabinowitz y colaboradores propusieron los valores del Ratio Inferior-Superior (I-S)³⁴⁵ y la queratometría, el valor inferior-superior, el astigmatismo simulado, y el índice de astigmatismo en % (KISA): fórmula que combina el poder keratométrico central, el valor I-S, el astigmatismo corneal simulado (SimCyl), y una representación del astigmatismo irregular (ángulo menor entre dos radios curvos a 180°).³⁴⁹ Maeda y colaboradores propusieron el índice de predicción de QC, derivado de una combinación de índices en un intento de mejorar la diferenciación entre ojos con QC.³⁵⁰ La localización del cono y la magnitud del índice, propuesto por Mahmoud et al., es otra herramienta prometedora con alta sensibilidad y especificidad.³⁵¹

Sin embargo la interpretación de un mapa topográfico va más allá de los números e implica un análisis detallado de la forma y del patrón topográfico. Tras una correcta interpretación de los mapas, el análisis, que siempre ha de ser bilateral, y asumiendo que la captura de imágenes ha sido correcta, muchos de los índices de detección de queratocono derivados computacionalmente resultan muy útiles, pero solo si se suman a la observación del patrón topográfico.³⁵²

Estudios recientes^{333,347,348,354} han demostrado que patrones de asimetría leve, no asociados clásicamente a QC, podrían todavía aumentar el riesgo de inestabilidad biomecánica, incluso con valores bajos de PTA tras cirugía refractiva. Por tanto, se hace

necesario determinar un valor límite de seguridad en este grupo particular en el que se incluyen: un leve incurvamiento inferior, una significativa desviación de los ejes con o sin incurvamiento inferior, 1,0 D o más de incurvamiento inferior en alguna de las áreas pero con un índice I-S < 1,4,³⁵⁴ una asimetría topográfica entre ojos, incluso si ninguno de los patrones es anormal, e incluso a los pacientes jóvenes con astigmatismos en contra de la regla.^{347,354} Empleando estos patrones topográficos sospechosos y de asimetría relativa, a falta de mediciones corneales más eficientes, se encontró que la mínima alteración de tejido era suficiente para inducir ectasia en ojos con menor estabilidad biomecánica corneal.³⁵²

1.6.2.- INFORMACIÓN OBTENIDA DE LA TOMOGRAFÍA

Mientras que el QC clínico es detectado, de un modo fiable, mediante la topografía corneal basada en el disco de Plácido e, incluso a veces, mediante el examen con lámpara de hendidura, numerosos índices han sido investigados también a través de diferentes tecnologías, como son la de escaneo por hendidura,³⁵⁵ Scheimpflug,^{356,357} doble Scheimpflug,^{340,358} tomografía de coherencia óptica,³⁵⁹ ultrasonido digital de alta frecuencia,³⁶⁰ que básicamente analizan la curvatura corneal anterior y posterior, el espesor corneal central, el mapa epitelial o las medidas biomecánicas.

Numerosos índices corneales basados en la elevación,^{340, 355, 361,362} utilizando diferentes superficies de referencia,³⁵⁸ perfiles de paquimetría,^{361,362} o frentes de onda han sido empleados para aumentar la sensibilidad de la detección de los QC subclínicos.

Todas estas herramientas, ampliamente disponibles, han demostrado ser muy útiles como ayuda en las pruebas de cribaje a los candidatos a cirugía refractiva; sin embargo, a día de hoy, ninguna de ellas ha probado ser más sensible o fiable en la detección de sospecha de QC que la imagen de Plácido.³⁶³

1.6.3.- PORCENTAJE DE TEJIDO ALTERADO (PTA)

Anteriormente mencionado, otra parte importante del proceso de cribaje es el análisis de la alteración de las propiedades biomecánicas, a través de la cantidad de tejido alterado por la cirugía y del lecho de tejido residual.³⁵²

Existe una relación integrada entre el espesor corneal preoperatorio, la profundidad de ablación (AD: *Ablation Depth*) y el espesor del colgajo o flap (FT: *Flap Thickness*), en la determinación de la cantidad relativa de cambio biomecánico tras la cirugía LASIK. Santhiago et al. acuñaron el término,³⁶⁴ lo investigaron y lo asociaron con la ectasia,^{353,364-366} dando validez a una nueva medición: el **PTA**, que describe esta

interacción durante la cirugía refractiva con láser excimer, que para el LASIK puede ser descrito como:^{353,364-366}

$$PTA = (FT + AD) / CCT$$

siendo CCT el espesor corneal central (*Central Corneal Thickness*)

1.6.3.1.- Uso potencial del PTA en la práctica

Mientras que la mayoría de los pacientes que han desarrollado ectasia después de LASIK se ha visto que, estudiados retrospectivamente, tenían factores de riesgo identificables, en particular patrones topográficos de asimetría, los casos de ectasia con topografías preoperatorias normales son un misterio.³⁵²

En sus estudios, Santhiago et al. evidenciaron que un alto valor de PTA, especialmente > 40%, era un factor relevante en el desarrollo de ectasia post-LASIK, incluso, en ojos con topografías preoperatorias basadas en el disco de Plácido normales y, por tanto, el PTA debería ser tenido en cuenta como parámetro en el estudio preoperatorio de los candidatos a cirugía refractiva. Según estos estudios, el riesgo de ectasia aumenta cuando el PTA supera el 35% (con 100% de sensibilidad) y alcanza el máximo de sensibilidad y especificidad si el PTA \geq 40%.³⁶⁴⁻³⁶⁶

Debido a que la fuerza de cohesión no es uniforme en todo el estroma corneal, siendo mayor en el tercio anterior,^{367,368} eliminar tejido de esta parte tan relevante puede inducir debilitamiento en proporción creciente desde el umbral del 35% ó si el 40% es alcanzado o superado.^{353,364-366}

En comparación con la relación entre el lecho estromal residual (RSB: *Residual Stromal Bed*) y los valores de espesor corneal central, el PTA probablemente proporciona una medición más individualizada de la alteración biomecánica debido a que considera la relación entre la paquimetría, el tejido modificado por la ablación y la creación del flap.³⁵²

1.6.3.2.- Relación entre el PTA y la ectasia en ojos con patrones topográficos normales

Los estudios de Santhiago et al. mostraban que en ojos con topografías normales en el preoperatorio, el PTA tenía una mayor prevalencia, un mayor *odds ratio* (razón de posibilidades: probabilidad de que ocurra un evento con la presencia de un factor específico frente a la probabilidad de que no ocurra con la ausencia de ese mismo factor) y un mayor potencial predictivo de riesgo de ectasia que los valores de

moderado a alto del *Sistema de Puntuación de Riesgo de Ectasia* (ERSS: *Ectasia Risk Score System*), el RSB, el CCT, la alta miopía, la AD y la edad. Un PTA $\geq 40\%$ era un indicador de riesgo más sólido que otras variables en pacientes con topografías preoperatorias normales, siendo incluso más sensible que el valor límite del RSB (300 μm).³⁶⁴⁻³⁶⁶

1.6.3.3.- Rol del PTA en ojos con topografía sospechosa

Anteriores estudios mostraron que los patrones de topografía anómala son los factores de riesgo más significativos para la ectasia posquirúrgica.^{257, 329} En un estudio basado en ojos con topografía sospechosa,³⁵³ se estableció que existe una correlación significativa entre los valores del PTA y el riesgo de ectasia post-LASIK. Una menor alteración de tejido, o un menor valor de PTA, eran suficientes para inducir ectasia en ojos con reseñables signos topográficos anómalos, siendo el PTA el que presenta un mayor potencial discriminatorio que el RSB para toda la población del estudio. Debería quedar claro que estos resultados no indican que es seguro realizar LASIK en ojos con patrones topográficos sospechosos simplemente por el hecho de respetar un bajo límite de PTA. De hecho, estos datos corroboran que, incluso sutiles signos topográficos anómalos, están asociados con ectasia tras mínimas ablaciones, por tanto, no hay un límite de seguridad en estos casos.

1.6.3.4.-Contribución relativa del espesor del flap y de la profundidad de ablación al PTA

A pesar de representar una medida más individualizada que el CCT o que el RSB, el PTA tiene, a su vez, dos componentes de peso, como son el FT y la AD, los cuales no tienen la misma importancia.^{369,370} Estas dos variables afectan a la córnea central, sin embargo tienen diferencias significativas en su alteración relativa de las fibras periféricas, pueden tener diferentes efectos sobre la integridad biomecánica debido a las diferencias anatómicas en las interconexiones de las fibras del estroma corneal.

Existe un estudio específico, publicado en 2015, orientado al análisis de la participación relativa del FT y de la AD en el PTA tras LASIK y a la evaluación de estas diferencias entre ojos que, con topografías preoperatorias normales, desarrollaron o no ectasia. Se encontró que el FT realizado en la cirugía tenía mayor impacto que la AD; sin embargo flaps gruesos, por sí solos, eran insuficientes para provocar ectasia a menos que se sumaran a grandes ablaciones y, por tanto, resultarían en elevados valores de PTA.³⁶⁶

1.6.4.- LECHO ESTROMAL RESIDUAL (RSB)

En una córnea operada de LASIK, el espesor útil desde un punto de vista biomecánico equivale sólo al lecho estromal residual, despreciándose el espesor del flap, ya que las uniones de las fibras colágenas de la interfase nunca vuelven a tener la cohesión y la fuerza de unión iniciales, por lo que el espesor del flap no es considerado en el mantenimiento de la estructura corneal (Figura 20).³⁷¹ Y si bien se conserva la membrana de Bowman esta, al haber sido intersectada por el microqueratomo, pierde su papel como factor estabilizante. Las técnicas de PRK y de LASEK tienen la ventaja sobre el LASIK de conservar más tejido, aunque en ambos casos también se altera la membrana de Bowman y el tercio estromal anterior, relevantes a la estabilidad de la córnea.³⁷²

El límite del RSB fue propuesto en base a la observación clínica y, aunque ha sido una variable útil en cuanto a la información del tejido de soporte residual tras cirugía refractiva, definitivamente carece de precisión debido al hecho de que no es una medida personalizada.³⁷³ Como la fuerza tensional corneal presenta una distribución no homogénea a lo largo del estroma central,^{367,368} con un debilitamiento progresivo, obtener el mismo valor de RSB representa una significativa diferencia en el grado de alteración de la córnea en ojos con diferente espesor corneal inicial y sometidos a distinta AD. Citando textualmente a Merayo et al.: *“Pienso que el lecho residual sigue teniendo mucha importancia en la estabilidad futura de la estructura corneal y es una variable imprescindible en todos los exámenes previos”*.³⁷⁴

En 1998 Seiler et al propusieron el valor límite de 250 micras para evitar ectasia tras cirugía LASIK, lo que supuso un avance en aquel momento.³⁷³ Era un valor que intuitivamente tenía sentido, porque era similar al propuesto por Barraquer para la *Queratomileusis* en 1981. Como se ha demostrado posteriormente, esta regla no debe ser dogmática aunque sí se debe tomar como un principio de mínimos. Sin embargo, hay algunas inconsistencias en la base del cálculo de este valor de 250 μm .³⁵²

Los mismos autores³⁷³ citan un estudio publicado en 1980³⁷⁵ que habría encontrado que el módulo de elasticidad tangencial de una córnea con QC es menor en un factor de 2,1 que el de una córnea normal. Los autores declaran que *“asumiendo como constantes los parámetros biomecánicos en todo el espesor corneal, un espesor corneal normal podría ser reducido mediante dicho factor 2.1 hasta que su elasticidad fuera comparable a la de una córnea con QC”*, dicha suposición supondría un mayor error en la metodología que conduciría a la conclusión del límite de 250 μm . Esto fue incluso reconocido por los propios autores cuando decían que *“esta suposición es bastante optimista ya que el estroma más profundo parece tener menor resistencia biomecánica comparado con el de las capas anteriores.”*

En el estudio de biomecánica publicado por Andreasen y Oxlund, también de 1980, los autores llegaron a estas conclusiones basados en la comparación de tan solo seis ojos con QC con siete mediciones de ojos sanos. Además el bajo número de

muestras, que claramente no es metodológicamente representativo de la población normal, no fueron medidas *in vivo* y las córneas respondían a un amplio rango de edades (entre 14 y 31 años en el grupo que mostraban queratocono y entre 14 y 71 años en el grupo de ojos sanos). Finalmente, para alcanzar el valor de 250 μm , Seiler et al.³⁷³ asumieron que un promedio de una córnea normal tendría un valor de 520 micras, que es en sí un valor cuestionable basado en meta-análisis que sugiere una córnea más gruesa como valor medio normal.³⁷⁵

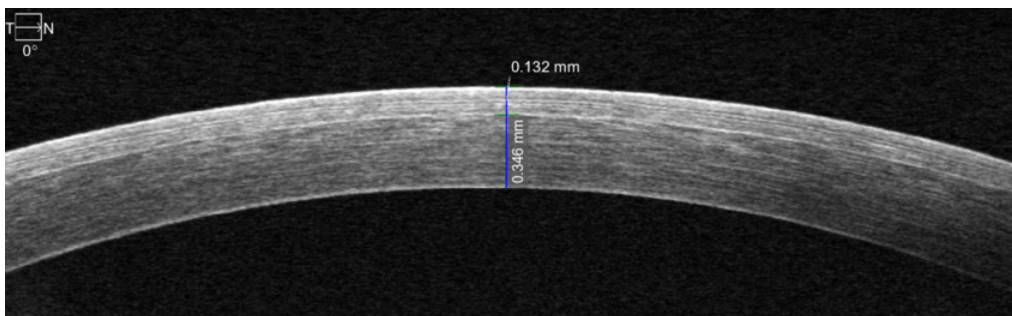


Figura 20. Tomografía de coherencia óptica (OCT) de alta definición en el centro de la córnea. La medición superior muestra el FT (132 μm) y la inferior mide el RSB (346 μm)

Por tanto, está claro que la suposición teórica de tomar la recomendación de estos autores del valor límite de 250 μm es inadecuado en algunas áreas y cuestionable en otras. Los parámetros biomecánicos no son constantes a lo largo del grosor corneal central como no es uniforme la fuerza cohesiva tensional a través del estroma central, con un debilitamiento progresivo en los dos tercios posteriores; el factor 2,1 estaba basado en una pequeña muestra, no realizada *in vivo* y con amplio rango de edades; y, finalmente, la córnea media parece ser más gruesa que la que estos autores emplearon para el cálculo.

Después de esta publicación, el valor límite de 250 μm se convirtió en uno de los criterios más utilizados como alto riesgo de ectasia y, a pesar de las inconsistencias anteriormente descritas, debería ser considerado como una importante contribución en su época. Pero algunos autores piensan que es más conveniente considerar 300 μm como el límite del procedimiento que calcular la mitad del grosor central de la córnea como límite para cada caso.^{335, 376}

Sin embargo, hay casos con un RSB mayor de 250 μm que desarrollaron ectasia,^{256,377} mientras que otros casos con un bajo RSB, incluso inferior a 200 μm , que permanecieron estables durante un largo seguimiento.³⁷⁸ Esto remarca que no sólo es importante el espesor corneal, sino que también es importante la densidad y entrecruzamiento de las fibras colágenas, esqueleto invisible de la córnea que otorga resistencia y elasticidad. En el caso de la córnea, podemos medir el espesor, pero no podemos objetivar la densidad de sus fibras colágenas *in vivo*.

Además, la ectasia también puede ocurrir tras procedimientos de ablación superficial^{379,380} aunque el impacto biomecánico de la ablación en el estroma anterior es mucho menos pronunciado si no hay corte lamelar.³⁸¹ Vinciguerra et al. describieron una serie de córneas ultra delgadas (ya sometidas a cirugía refractiva) que mostraron estabilidad a largo plazo tras retratamiento mediante ablación superficial.³⁸²

Sin embargo, el papel del RSB en el riesgo de ectasia está probablemente relacionado con medidas indirectas del tejido eliminado, idea obviamente menos precisa que la medida individual del PTA. Anteriores estudios mostraron que incluso ojos con topografías normales y un RSB dentro de los límites, considerado como bajo riesgo, desarrollaban ectasia si presentaban un elevado valor de PTA.³⁵²

Por lo tanto los límites para un RSB seguro y estable varían para cada córnea individualmente.

1.6.5.- PAQUIMETRÍA CORNEAL PREOPERATORIA REDUCIDA

También se ha demostrado que una paquimetría corneal preoperatoria reducida es un débil índice predictor de ectasia, dado que las córneas delgadas, aunque menos frecuentes, podrían estar dentro del rango de normalidad.³⁷⁵ La asociación con el riesgo de ectasia está relacionada con el hecho de que las córneas con QC tienden a ser más delgadas que las córneas normales y, lo que es más importante, como parte de la ecuación que genera el PTA, debido a que la misma ablación significaría un mayor PTA en córneas más finas.³⁶⁶

Dado que las córneas que presentan QC están más adelgazadas que las sanas,³⁶⁰ aquellas córneas con grosor preoperatorio bajo pueden representar una mayor probabilidad de patología. Sin embargo, aunque parece haber córneas verdaderamente delgadas sin signos detectables de enfermedad, la mayoría de los casos ya presentan signos topográficos o tomográficos de QC. En 2014, Santhiago et al estudiaron que la prevalencia de córneas con espesores preoperatorios dentro del rango de alto riesgo (< 510 μm) en ojos con topografías normales era significativamente bajo: un 16 % en el grupo que desarrolló ectasia y un 6 % en el grupo control que no la desarrolló. En ojos normales, el problema principal no es solo el valor absoluto de la paquimetría sino cómo esta, combinada con la ablación del láser excimer, afecta a la biomecánica corneal postoperatoria, cuyo concepto principal es el PTA.³⁶⁶

Comparados con los valores límite específicos del RSB o del CCT, el PTA proporciona una medida más personalizada de la alteración biomecánica ya que considera la relación entre la paquimetría, el tejido ablacionado por el láser y el flap creado y, por último, el espesor del RSB, todo en una única medida y con un significado diferente para cada individuo.^{353, 364-366}

Otros estudios más actuales han demostrado la seguridad del LASIK en córneas finas con patrones topográficos normales y bajos valores de PTA. Sin embargo, como se ha mencionado antes, Santhiago et al creen que cualquier ojo con valores de paquimetría central $< 510 \mu\text{m}$ debe ser analizado con mucha precaución, por la alta frecuencia de QC en este grupo.^{383, 384}

Los mapas paquimétricos, el punto de mínimo espesor y los perfiles de paquimetría han sido también demostrados por diferentes autores como herramientas útiles en la diferenciación entre ojos sanos y con QC.^{355, 361, 362} Ambrósio et al. han reportado la presencia de una progresión más rápida del espesor estromal absoluto desde el punto más delgado hasta la periferia en los ojos con QC que en la población normal.^{361, 362} Reinstein et al. también han mostrado un adelgazamiento localizado en el centro del epitelio en “*patrón de donut*”, que es la diferencia entre el punto más fino y el más grueso del epitelio, que puede ser una herramienta útil en los estadios tempranos del QC y poder así monitorizar su progresión en el tiempo.³⁶⁰

1.6.6.- ALTA MIOPÍA

En el caso de la alta miopía la situación es similar a la de las córneas finas, es decir, se da una mayor prevalencia entre ojos con QC y normalmente se presenta conjuntamente con claros signos de anomalía tanto en la topografía como en la tomografía.³⁸⁵

Aunque en algunos estudios los ojos que presentaban ectasia eran significativamente más miopes que los del grupo control,^{257, 329} Santhiago et al. han demostrado recientemente que la prevalencia de alta miopía dentro del rango de alto riesgo ($> 8,0 \text{ D}$) en ojos con topografía normal es significativamente bajo.³⁶⁴

1.6.7.- LA EDAD

En ojos con topografías normales, la edad es probablemente la mayor fuente de información acerca de las propiedades biomecánicas intrínsecas de un paciente y,^{332, 340} de hecho, cuando se relaciona con el estado de la topografía, los ojos que han desarrollado ectasia tienden a corresponder a pacientes más jóvenes que los del grupo control que no la han desarrollado.^{257, 329, 353, 364} Podría ser explicado, en parte, por el hecho de que córneas más jóvenes teóricamente presentan una menor fuerza de cohesión tensional, la cual puede cambiar con el tiempo³⁶⁷ y también por considerarse al QC como una enfermedad progresiva, simplemente porque los pacientes jóvenes pueden no haber desarrollado aún los primeros signos topográficos detectables.³⁸⁶

Una edad temprana es probablemente el factor de riesgo más controvertido y, por tanto, también el más pasado por alto.

1.6.8.- OTROS FACTORES DE RIESGO

Aunque haya estudios que no validen científicamente la relación entre la historia de frotamiento de ojos y de trauma crónico con la progresión de la ectasia, intuitivamente tiene sentido y debería ser evitado. Además de la posible disminución traumática de las fibras colágenas, la explicación principal está probablemente relacionada con el reclutamiento de células inflamatorias, la actividad enzimática bajo una alta temperatura y el aumento de la PIO.³⁸⁷

El frotamiento de ojos implica una experiencia diferente en cada individuo, una presión distinta en cada córnea, lo cual lo convierte en un reto determinar el impacto real en cada córnea con tanta variedad de estados intrínsecos biomecánicos.

Refracciones inestables y AV < 1,0, a pesar de estar corregidas, y antecedentes familiares de QC podrían también ser signos de alarma de alteraciones ectásicas subclínicas, que aumentan el riesgo de ectasia corneal tras cirugía refractiva y, por tanto, deberían ser tenidas en cuenta, especialmente en candidatos cuyos parámetros se encuentren al límite.³⁸⁸

El crosslinking ha ganado gran popularidad pues consigue frenar la progresión de la ectasia;³⁸⁹ es una técnica en la que mediante la irrigación de una sustancia como la riboflavina y el uso controlado de radiaciones UVA se provoca la creación de nuevos enlaces moleculares en el colágeno corneal y su reforzamiento sustancial. A pesar de emplearse actualmente combinada con la cirugía LASIK para evitar ectasia, esta estrategia debería ser estudiada más a fondo, puesto que el crosslinking proporciona un potente remodelado y un efecto de aplanamiento alterando potencialmente la predictibilidad de la ablación con láser excimer. Por tanto, la mejor estrategia actualmente disponible es no añadir un procedimiento contaminante para evitar ectasia sino una revisión cuidadosa y el conocimiento de los factores de riesgo para prevenirla.

A modo de **resumen**, los factores de riesgo para desarrollar ectasia pueden estar relacionados con tres factores:³⁹⁰

1. Anomalías estructurales preoperatorias, como el QC (clínico o subclínico), o alta susceptibilidad de la córnea debido a propiedades biomecánicas innatas débiles:
 - a. Enfermedad corneal ectásica preoperatoria
 - b. Edad temprana
 - c. Paquimetría preoperatoria baja
2. Impacto biomecánico severo de la cirugía:
 - a. Alto porcentaje de tejido alterado (PTA \geq 40%)

- b. Lecho estromal residual (RSB) bajo, debido a un tratamiento de ablación excesivo para altas correcciones o retratamientos múltiples (RSB \leq 250 μm o 1/2 del espesor preoperatorio)
 - c. Flap grueso
 - d. Zona de tratamiento pequeña, que causa una distribución anormal de estrés focal
3. Trauma severo después de la cirugía:
- a. El frotamiento agresivo del ojo en respuesta a una conjuntivitis alérgica
 - b. Otras fuentes de traumatismo corneal directo.

Pueden causar queratectasia posterior a LASIK sin otros factores de riesgo predisponentes conocidos.

1.7. Estudio de la Córnea

1.7.1.- EVALUACIÓN DE LA FORMA CORNEAL

1.7.1.1- INTRODUCCIÓN

Uno de los aspectos más importantes del examen preoperatorio en los pacientes candidatos a cirugía refractiva corneal es el de cribar aquellos casos de riesgo de ectasia progresiva.

Mucho se ha escrito sobre el rol de la topografía corneal y del espesor corneal central (CCT) como métodos estándar para el cribaje de pacientes candidatos a cirugía refractiva.^{335, 391} Considerando tales criterios clásicos, Randleman et al. aportaron una valiosa contribución en el campo de la cirugía refractiva al identificar y determinar la importancia de los factores de riesgo mediante un riguroso y validado análisis científico que permitió el desarrollo de una amplia estrategia de cribaje: el *Sistema de Puntuación de Riesgo de Ectasia* (ERSS: *Ectasia Risk Score System*) (Tabla 2).^{257, 329,392} Sus estudios corroboraron la relación entre la topografía corneal anómala y la ectasia como el signo de riesgo más común e importante. Este sistema se desarrolló basándose en un estudio retrospectivo de casos y controles, que evaluaba la topografía corneal basada en el disco de Plácido, el CCT, el grado de corrección refractiva, el lecho estromal residual (RSB) y la edad del paciente. En dicho estudio tanto la topografía corneal anómala como la edad fueron las variables predictivas más significativas. Este sistema de puntuación fue validado por otro estudio que mostraba una incidencia del 6% de falsos positivos (considerando cada ojo como un candidato aislado).³⁹² Sin embargo si consideramos que un ojo es excluido, entonces ambos ojos del mismo paciente podrían ser excluidos, con lo que el ratio correcto de falsos positivos sería 11,6%. Esto podría ser cautelosamente aceptable para muchos cirujanos, considerando la severa naturaleza de la queratectasia. Sin embargo, la

limitación más importante del ERSS está relacionada con la falta de una adecuada sensibilidad. El ERSS tenía de un 4% a un 8% de falsos negativos en los estudios originales,³⁹² y un estudio retrospectivo aparte que involucraba a 36 casos de ectasia post-LASIK clasificaba 9 ojos (25%) de bajo riesgo y 7 ojos (19%) de riesgo moderado.³⁹³ Además, se puede encontrar una incidencia mucho más alta de falsos positivos, sobre todo en una población más joven de candidatos a LASIK con topografías normales.³⁹⁴ La incidencia relativamente alta de falsos negativos en el ERSS coincide con otros casos reportados de ectasia después de LASIK en ausencia de aparentes factores de riesgo.^{256,395}

Teniendo en cuenta las limitaciones del método de cribado estándar, existe una necesidad incuestionable de nuevas herramientas de diagnóstico que complementen al mapa de curvatura de la superficie anterior corneal (topografía) y al CCT para desarrollar un enfoque más sensible y específico en la identificación del riesgo de ectasia entre los candidatos a cirugía refractiva corneal.³⁹⁶

Ectasia Risk Factor Scoring System					
Score	0	1	2	3	4
Topography Pattern	Normal/symmetrical bowtie	Asymmetric bowtie		Inferior steepening/skewed radial axis	Form fruste keratoconus
Residual Stromal Bed Thickness (µm)	>300	280-299	260-279	240-259	<240
Age	>30	26-29	22-25	18-21	
Preop Corneal Thickness (µm)	>510		481-510	451-480	<450
Preop Spherical Equivalent Manifest Refraction (D)	-8 or less	>-8 to -10	>-10 to -12	>-12 to -14	>-14

Tabla 2. ERSS para la identificación de ojos con alto riesgo de desarrollar ectasia tras cirugía LASIK. Inf. Steep= inferior steepening pattern (patrón de incurvamiento inferior); SRA= skewed radial axis (eje radial desviado); ABT= asymmetric bowtie (pajarita asimétrica); SBT= symmetric bowtie (pajarita simétrica); RSB= residual stromal bed (lecho estromal residual); CT= corneal thickness (espesor corneal preoperatorio); MRSE= preoperative spherical equivalent manifest refraction (equivalente esférico de la refracción manifiesta preoperatoria)

1.7.1.2.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El uso de la curvatura para describir la córnea se remonta a principios de 1600 cuando el padre Christopher Scheiner observó cómo las esferas de vidrio de diferentes radios producían imágenes reflejadas de diferentes tamaños. Fabricó esferas de diferente curvatura, simulando parámetros corneales, y midió la córnea haciendo coincidir el tamaño de la imagen reflejada por ésta con la de la esfera calibrada. A finales del siglo siguiente (1796), Ramsden introdujo un dispositivo de medición que incluía un mecanismo tanto de ampliación como de duplicación que permitía al examinador igualar la reflexión corneal a sí mismo. Esta técnica fue popularizada por Helmholtz en 1854, que acuñó el término original "Oftalmómetro". Javal y Schiotz mejoraron su diseño en 1881, manteniéndose dicho instrumento esencialmente sin

cambios durante más de 130 años. Hoy en día se comercializa como el oftalmómetro Haag-Streit.

Una variación del oftalmómetro en el que se internalizó el dispositivo de duplicación y el fijado del tamaño de la imagen se llamó queratómetro, mejorado más tarde por Bausch & Lomb (1932) para permitir la medición simultánea de ambos meridianos principales. El término queratómetro es técnicamente un nombre comercial de este dispositivo específico, pero es el término más empleado actualmente en cuanto a la técnica de medición corneal se refiere.

Los querátómetros modernos en uso hoy en día son muy similares a los utilizados hace más de un siglo y con similares limitaciones inherentes. La exactitud del queratómetro depende de la uniformidad de la curvatura corneal central sobre el área medida. La fórmula utilizada por el queratómetro asume que la córnea tiene una superficie esférica o cilíndrica con un único radio de curvatura en cada meridiano y un eje mayor y menor que son ortogonales. Además, la queratometría no proporciona información sobre áreas centrales o periféricas de los puntos medidos; se basa sólo en cuatro puntos de datos localizados dentro de los 3,0 mm centrales de la córnea. En la mayoría de los ojos normales la curvatura sobre el eje visual es bastante uniforme, y esta simple medida es suficientemente descriptiva.

La necesidad de evaluar más de la superficie corneal por reflexión (queratoscopia) se describió por primera vez en 1820 por Cuignet, siendo presentado el primer queratoscopio por Goode en 1847. Mientras que la queratometría era capaz de medir sólo una pequeña porción de la córnea, la queratoscopia fue capaz de proporcionar una imagen cualitativa de aproximadamente el 50% de la córnea. Antonio Plácido fue el primero en fotografiar estas reflexiones corneales. Plácido Utilizó una serie de anillos blancos y negros concéntricos iluminados como objetivo en la década de los 80. Este dispositivo fue único porque tenía un tubo de visualización en el centro que se utilizaba para la alineación. Al colimar los queratoscopios, que utilizaban el disco de Plácido de una forma más "en forma de cono", eran utilizados en un intento para aumentar la cobertura corneal. Limitaciones físicas (nariz y ceja) y limitaciones ópticas (incapacidad para reflejar la luz de la córnea periférica de nuevo a la cámara central) todavía limitan el alcance de estos hasta aproximadamente el 60% de cobertura corneal.

Si bien la queratoscopia proporcionaba información cualitativa, fue la unión del análisis rápido por ordenador y el procesamiento de imágenes de video digital por Klyce en 1984 que transformó el examen de la córnea en una medida cuantitativa refinada. El primer mapa codificado en color de la curvatura corneal fue publicado en 1987 y condujo a múltiples videoqueratoscopios computarizados disponibles comercialmente. Estos son capaces de digitalizar la información de un queratoscopio colimador (Figura 21) para producir información detallada en mapas con códigos de colores que representan la curvatura corneal.

Los videoqueratoscopios computarizados proporcionaron una gran cantidad de información nueva pero con las mismas limitaciones de las anteriores técnicas centenarias. Algunas de estas limitaciones están relacionadas con los límites físicos de la tecnología reflectante (permitiendo sólo el examen de la superficie anterior), y otros están relacionados con medidas de curvatura independientemente de la tecnología utilizada para producirlas. Estas limitaciones eran menos importantes cuando la mayor parte del trabajo se limitaba a la óptica normal esférica y cilíndrica o a anomalías corneales graves (queratocono visualmente significativo). No fue hasta que se comenzaron a alterar los "ojos normales", mediante cirugía refractiva, o a necesitar examinar la patología antes de que hubiera pérdida visual (por ejemplo, una enfermedad ectásica), que las limitaciones de la queratometría y de las medidas de curvatura se hicieron aparentes y significativas. Es importante que entendamos cómo las mediciones de curvatura y elevación difieren.

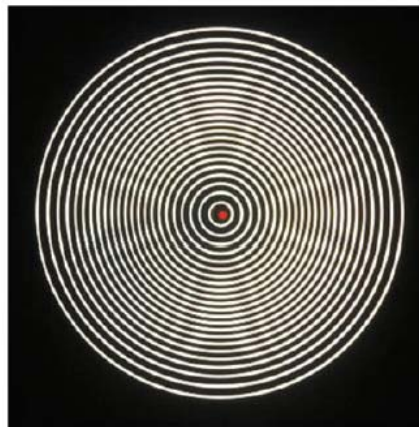


Figura 21. Queratoscopio

Hay un malentendido común en suponer que los mapas de curvatura representan la forma de La córnea. La curvatura, independientemente de cómo se genere, no transmite información de la forma. Esto es análogo a la diferencia entre la potencia de la lente de unas gafas y su forma (la curvatura es muy similar a la potencia en la región paraxial). La potencia de la lente puede indicar cómo la lente se comportará ópticamente, pero no transmite nada sobre su forma, como ocurre con múltiples lentes de diferentes formas que pueden tener la misma potencia óptica (Figura 22).

Conocer las superficies anterior y posterior y el grosor de la lente permitiría reconstruir una lente idéntica. Conocer la forma distinta de la lente permitiría también computar secundariamente la potencia de la lente.

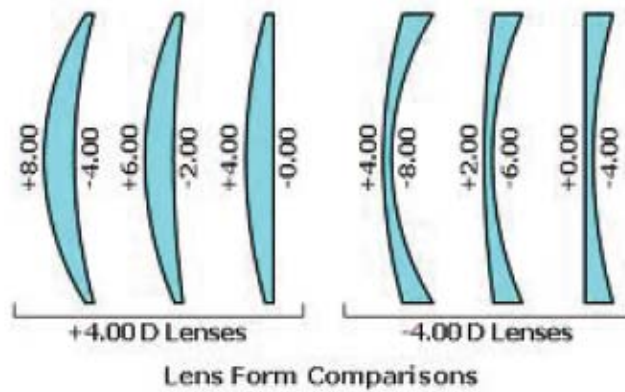


Figura 22. Comparación de la forma de lentes de igual potencia

1.7.1.3.- TOPOGRAFÍA VERSUS TOMOGRAFÍA

“*Topografía*” deriva de las palabras griegas *topo*, lugar, y *graphein*, escribir, y significa describir un lugar. El término topografía corneal se ha utilizado clásicamente para la reconstrucción de la superficie anterior de la córnea, que se consigue comúnmente mediante los sistemas de reflexión basados en el disco de Plácido. La topografía corneal supuso una verdadera revolución en el diagnóstico y manejo de la enfermedad corneal³⁹⁷ y tiene un reconocido papel en el desarrollo de la cirugía refractiva.³³⁵

El término “*Tomografía*” también deriva del griego, como combinación de *tomos*, cortar o seccionar, y *graphein*, escribir. La tomografía corneal se relaciona con una reconstrucción tridimensional de la córnea utilizada para la caracterización de la elevación de las superficies anterior y posterior de la misma, junto con el mapeado paquimétrico. Diferentes tecnologías como el escaneado por hendidura horizontal, Scheimpflug rotativo, escaneado de arco con ultrasonidos de muy alta frecuencia y la tomografía de coherencia óptica están disponibles en muchos instrumentos comerciales.³⁹⁸

También es importante reconocer y aceptar las diferencias entre la topografía corneal y la tomografía. Ambas tecnologías deben coexistir y ser complementarias.³⁹⁹ Por ejemplo, mientras que la tomografía permite la evaluación de la elevación de la superficie posterior y del mapa paquimétrico, lo que aumenta la sensibilidad para detectar anomalías ectásicas más sutiles antes de los cambios de curvatura frontal,³⁵⁵ la topografía de reflexión de Plácido permite evaluar la lágrima, que también es relevante para el riesgo de detección de ojo seco después de cirugía LASIK.^{400, 401}

Se descubrió que la topografía corneal era sensible para detectar leves cambios (subclínicos) en la superficie anterior de la córnea secundarios a trastornos ectásicos antes de la pérdida de la mejor agudeza visual corregida con gafa (AVcc) y el desarrollo de los típicos hallazgos en la biomicroscopía con lámpara de hendidura (Figura 23, OD).⁴⁰² La aparición de casos de QC subclínico representa un argumento incuestionable

para que la topografía sea considerada como una prueba crítica antes de cualquier procedimiento refractivo. Sin embargo, hay casos con similitudes topográficas de ectasia en el mapa de la curvatura que pueden no presentar la enfermedad. Estos falsos positivos pueden estar relacionados con una superficie ocular anómala, como en la distrofia de la membrana basal anterior, por moldeamiento debido al porte de lentes de contacto o, simplemente, una rara variación de la normalidad.⁴⁰³ Otros casos con irregularidades leves, que no cumplen los criterios de QC, se definen como “sospechosos” de QC (KCS: *Keratoconus Suspects*) (Figura 24).

En comparación con la topografía (curvatura anterior), el análisis tomográfico ha demostrado ser eficaz para aumentar la especificidad entre estos casos (Figura 24).⁴⁰⁴ Más importante aún, hay circunstancias en las que el cambio ectásico aún no está presente en la superficie anterior, de modo que la topografía corneal parece ser normal a pesar de la enfermedad incipiente.³⁹⁸ Tales grupos de casos especiales incluyen pacientes con QC asimétrico (no verdaderamente unilateral) cuyos ojos contralaterales presentan topografías normales (Figura 23, OS) y casos con progresión natural de QC, anteriormente documentados, cuyos exámenes de curvatura anterior son normales. Estos casos subclínicos con topografía normal representan una oportunidad para probar la sensibilidad de nuevos exámenes para detectar formas más leves de ectasia. Nos referimos a aquellos casos con alta susceptibilidad o predisposición para desarrollar ectasia, que también pueden ser denominados como queratoconos frustrados (término introducido por Amsler en 1961,⁴⁰⁵ todavía ampliamente utilizado hoy en día).⁴⁰⁶

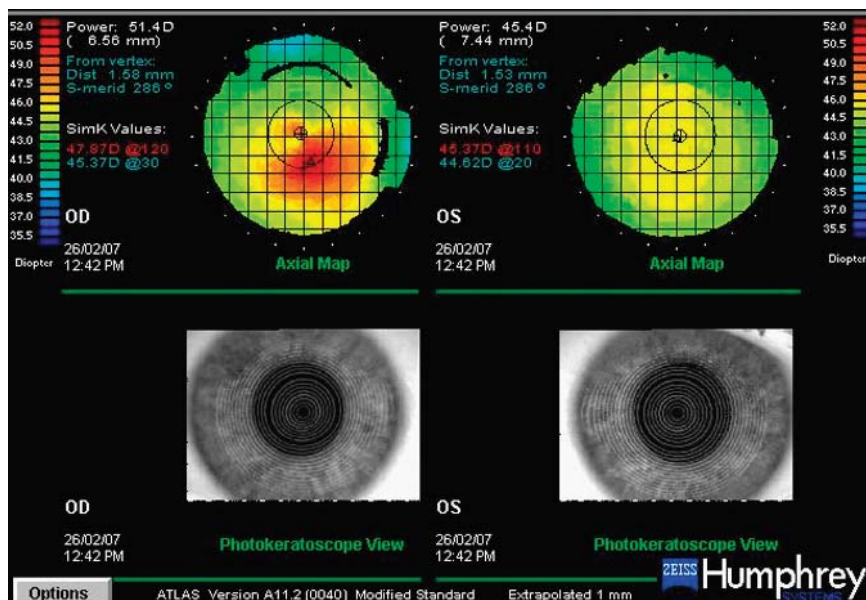


Figura 23. Mapa de curvatura axial e imagen fotoqueratoscópica de la topografía basada en el disco de Plácido. Paciente varón de 20 años con QC asimétrico, sin signos claros en la exploración con lámpara de hendidura

Es fundamental reconocer que el diagnóstico topográfico de sospecha de QC no siempre implica una verdadera forma de ectasia, mientras que la susceptibilidad a la ectasia o QC frustro, una forma pre topográfica de la condición, puede ocurrir a pesar de una topografía y una paquimetría normales.⁴⁰⁶

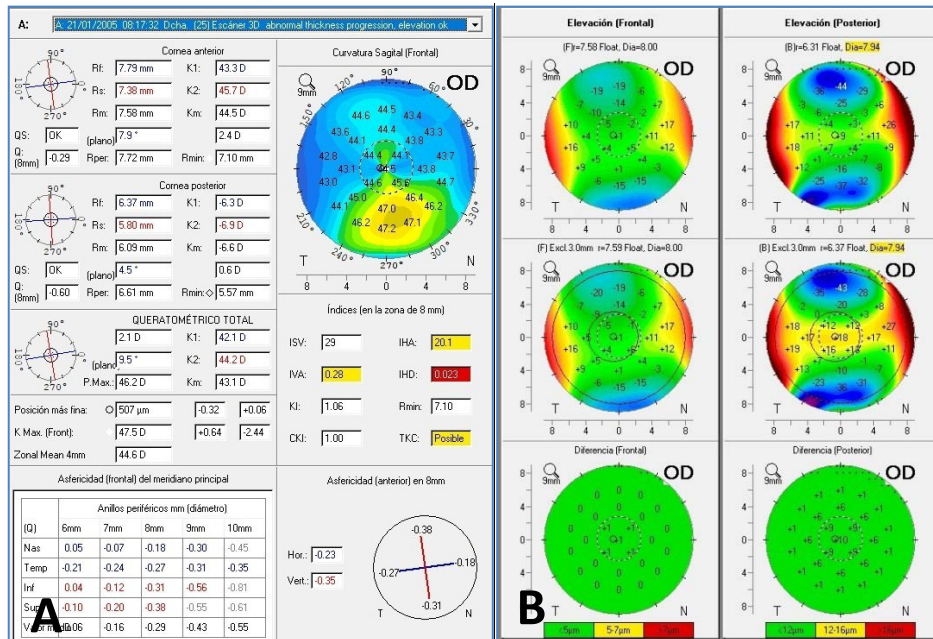


Figura 24. A- El mapa de curvatura sagital muestra una asimetría marcada; los índices topométricos gradan como “sospechoso” de queratocono. **B-** Los mapas de elevación diferenciales de la Pantalla de Ectasia Realzada de Belin-Ambrosio tanto de cara anterior como de cara posterior no reflejan ectasia

1.7.1.4.- DIRECTRICES PARA LA EVALUACIÓN DE LA FORMA CORNEAL

La interpretación adecuada de los códigos de color de los mapas tanto topográficos como tomográficos es una tarea relativamente compleja que puede ser difícil y confusa para muchos clínicos. Hay aspectos importantes a tener en cuenta para una correcta interpretación de los datos obtenidos de tales exámenes. El primer punto crítico de cualquier mapa es el de ser considerado válido. Para ello, los datos sobre los que se basa, analizados *in situ*, deben ser corroborados como fiables. Por ejemplo, en los exámenes basados en el disco de Plácido, es importante evaluar la imagen del videoqueratoscopio, valorando un centrado adecuado junto con la calidad de las miras (Figura 21). En algunos instrumentos, como el Pentacam, se desarrolló un marcador de calidad (“QS”, que debe ser mayor del 95%) para que el clínico pudiera determinar de forma objetiva la fiabilidad del examen.⁴⁰⁶

El clínico también debe reconocer el tipo de mapa que se evalúa junto con la escala de colores. Las características principales a tener en consideración son el número de colores, los pasos entre cada color, los colores más altos y más bajos y el cambio de clasificación entre cada color. Las escalas normalizadas o variables se

ajustan a cada ojo examinado que, conjuntamente con un paso más pequeño entre cada color, aumentaría la sensibilidad para detectar irregularidades. Las escalas fijas absolutas ofrecen la ventaja de normalizar el reconocimiento de color para valores particulares.³⁴⁴ Por lo tanto, es fundamental que cada examinador, a sabiendas, decida qué escala codificada de color se utilizará para facilitar la interpretación adecuada.

El software del Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany) dispositivo empleado en esta tesis (descrito en el punto 3.3.2) cuenta con una escala absoluta, llamada "Ambrosio 2", para mapas de curvatura y de paquimetría, que se desarrolló en base a los valores obtenidos de un estudio que comprendía 226 córneas normales, 34 córneas con distrofia endotelial de Fuchs y 88 córneas con QC, que debe utilizarse siempre con 61 colores y valores absolutos (Ambrosio, Caiado y Bonfadini, datos de 2009 no publicados). Para los mapas de curvatura sagital, en una población normal, la queratometría central media (Km) fue de $43,1 \pm 1,43$ D (DE: desviación estándar) y el promedio para el valor más elevado (KMax) fue $44,6 \pm 3,4$ D (DE). Estos valores se incluyeron en la gama de verde a verde-azul en la escala de colores. Curiosamente, el mejor valor de corte para la KMax en la curva característica de funcionamiento del receptor (ROC) fue de 47,9 D (sensibilidad de 97,7% y especificidad de 96,9%), de modo que 48,0 D fue fijado para la transición de naranja a rojo. Considerando los mapas de espesor, el valor del punto más delgado (TP: *Thinnest Point*) en la población normal fue de aproximadamente 550 μm y la DE de 30 μm . Así, el color verde se centró en el 550 y los tonos de verde más oscuro y más claro se calcularon para estar dentro de 1 DE. El mejor valor de corte en la curva ROC para el QC y los normales fue alrededor de 500 μm (sensibilidad del 87% y especificidad del 90%), que fue fijado para el umbral amarillo. En el lado más grueso, el valor medio de TP para las córneas de Fuchs y el mejor valor de corte en la curva ROC fueron de 625 μm (sensibilidad del 82% y especificidad del 91%), que se fijó para el umbral de verde a azul.⁴⁰⁶

1.7.1.4.1.- Mapas de curvatura

También es fundamental que el examinador entienda los fundamentos de la reconstrucción de los mapas. Muchos algoritmos pueden ser utilizados para mapas de curvatura, refractivos y de potencia queratométrica.

Básicamente, hay dos tipos de mapas de curvatura que son relevantes para el cribado de ectasia: los mapas sagitales (o axiales) y los mapas tangenciales. En los **mapas sagitales** (Figuras 23, 24A, 25B, 26D, 36), la curvatura corneal es equivalente a la distancia entre el punto de medida de la superficie corneal y el punto donde la perpendicular a la tangente a ese punto corta el eje. En esta representación el valor de curvatura depende de la pendiente en el punto medido y en menor medida en la posición del eje óptico. La representación sagital es más representativa de la influencia de la córnea en la AV del paciente. Los **mapas tangenciales** evalúan el radio de

curvatura local en cada punto medido, lo cual es más sensible para detectar irregularidades (Figuras 24B, 26C, 35).

Es importante destacar que los sistemas de cribado clásicos como el Rabinowitz-McDonnell se desarrollaron sobre la base de mapas axiales. Estos índices se basan en la inclinación de la córnea (sospechosa cuando es superior a 47,2 D) y en la asimetría superior-inferior (sospechosa cuando es superior a 1,4 D).³⁴⁵

Los índices topográficos y los sistemas de inteligencia artificial se han desarrollado para facilitar la interpretación clínica (Figura 24) ,³⁴⁹ pero es muy importante para el clínico entender sus fundamentos y limitaciones y ser capaces de identificar los patrones normales de curvatura⁴⁰³ y los descritos en las enfermedades ectásicas.^{349, 407,408}

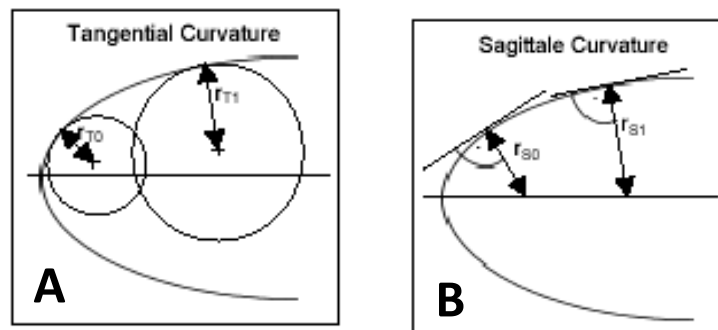


Figura 25. A- Curvatura tangencial; B- Curvatura sagital

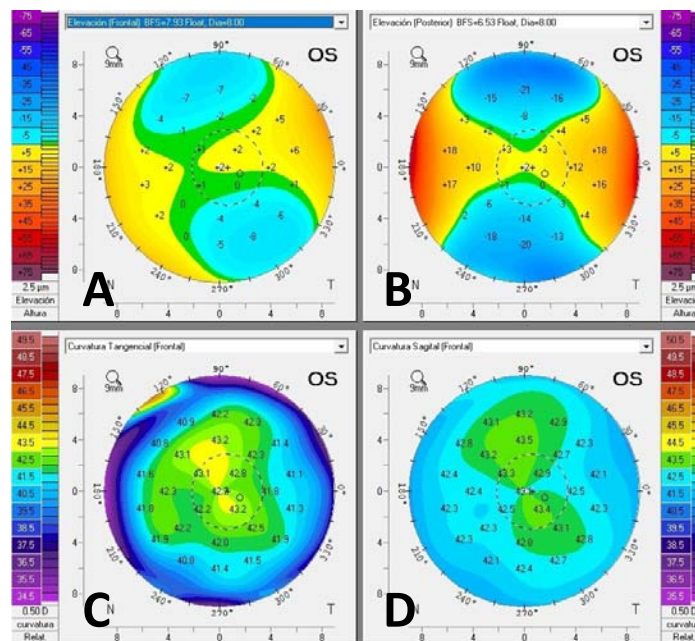


Figura 26. A- Mapa de elevación de superficie anterior; B- Mapa de elevación de superficie posterior; C- mapa tangencial (anterior); D- mapa sagital (anterior), de un mismo paciente

1.7.1.4.2- Mapas de elevación

La primera consideración crítica para los mapas de elevación es entender que estos representan la diferencia con respecto a la superficie corneal examinada (anterior o posterior) en comparación con el cuerpo de referencia seleccionado.⁴⁰⁹ Normalmente, la referencia se calcula para tener más puntos coincidentes (mejor ajuste) con la superficie examinada. Las funciones de optimización flotante (*float*) y cambio (*shift*) también se utilizan para mejorar el número de puntos coincidentes entre la referencia seleccionada y la superficie examinada. Se pueden considerar diferentes áreas de la superficie corneal examinada para el cálculo, produciendo diferentes referencias de mejor ajuste. Por ejemplo, en una córnea normal prolata (más pronunciada en el centro y más plana en la periferia), si se considera un área mayor para calcular la *Esfera de Mejor Ajuste* (BFS: *Best Fit Sphere*), se escogería una referencia más plana, lo que exageraría los valores de elevación (Figura 28A). Para Belin et al. la preferencia para la detección de ectasia es fijar a la zona de 8,0 mm para el cálculo de la BFS, ya que esta zona está disponible para la mayoría de los ojos examinados. La forma y los valores de los mapas de elevación deben evaluarse conjuntamente.⁴⁰⁹ Pueden utilizarse los valores de elevación en el ápex, en el TP, y el valor máximo por encima del BFS dentro del área central.⁴¹⁰

En el caso del Pentacam, este tomógrafo efectúa las medidas en datos reales de elevación basados en un modelo interno tridimensional de referencia. Toda la información adicional se deriva de estos datos reales de elevación, base para cualquier cálculo posterior. Este hecho ofrece ventajas importantes: los datos de elevación dan una información más precisa de la forma real de la superficie corneal porque son independientes de la orientación y posición del eje óptico, lo que permite que la localización de la posición del ápex del QC sea mucho más exacta y fiable que en los sistemas de disco de Plácido, proporcionan un mapa real de la topografía corneal pues solamente generan un posible mapa de curvatura a partir de esos datos, y son muy útiles para generar un análisis aberrométrico de la córnea (Manual del Pentacam HR).

Los mapas de elevación pueden ser relativos o absolutos. El Pentacam genera mapas de elevación relativos (diferencial entre la medida y un cuerpo de referencia) (Figuras 26A, 26B, 27,28, 37).

Se pueden utilizar diferentes cuerpos geométricos como referencia para el mapa de elevación, tales como esferas, elipsoides y elipsoides tóricos. Es importante que el examinador comprenda el impacto de seleccionar estos diferentes cuerpos geométricos junto con el diámetro de la zona para calcular el mejor ajuste. Por ejemplo, la BFS (consiste en aproximar la esfera lo más precisamente posible a la forma verdadera de la córnea, facilitando así la comparación con otros equipos de topografía corneal) permite la identificación del astigmatismo, mientras que el *Elipsoide Tórico de Mejor Ajuste* (BFTE: *Best Fit Toric Ellipsoid*; basado en el radio central y en la excentricidad de la medida queratométrica) facilita la evaluación del astigmatismo de orden superior. Curiosamente, en un estudio con 100 córneas

normales (50 pacientes) y 60 córneas con QC (30 pacientes), se encontraron resultados similares para los valores de elevación en el TP de la superficie posterior utilizando BFS y BFTE (zona de 8,0 mm). El mejor punto de corte para el BFS fue 19 μm con un área bajo la ROC (AUROC) de 0,98; para BFTE, el mejor corte fue 12 μm con AUROC de 0,97 (Canedo, Louzada, Belin y Ambrosio. Datos de 2009 no publicados). En el Pentacam estos cuerpos de referencia pueden centrarse en el ápex corneal o representarse en modo flotante. En el modo flotante (float map) el cuerpo de referencia no tiene centro fijo. La distancia entre la córnea y el cuerpo de referencia se optimiza para que sea lo menor y más uniforme posible.

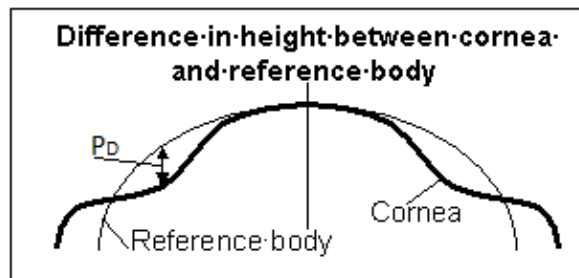


Figura 27. La diferencia en elevación PD entre la córnea y el cuerpo de referencia puede ser positiva (superficie corneal por debajo del cuerpo de referencia) o negativa (superficie corneal por encima del cuerpo de referencia)

La Figura 28 representa un cono incipiente usando una BFS (A), una BFE (*Best Fit Ellipsoid*, B), una BFTEF (*Best Fit Toric Ellipsoid with a fixed eccentricity of 0,4*; C) y una BFTE (D). El cono es fácilmente identificado como una isla positiva de elevación usando el BFS, pero está casi completamente enmascarado por el BFE y BFTE y, en menor grado, en el BFTEF.

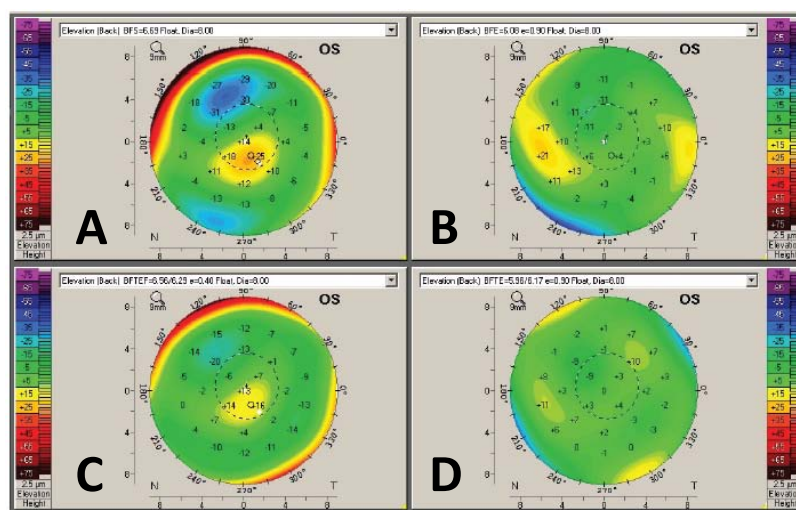


Figura 28. Mapas de elevación basados en diferentes superficies de referencia:
A-BFS, B-BFE, C-BFTEF, D-BFTE

La BFS proporciona los mapas cualitativos más útiles desde el punto de vista clínico y se recomienda para el cribaje refractivo, ya que las condiciones como el astigmatismo y el cambio ectásico se identifican fácilmente con ella.

Mientras que la BFS es la forma de referencia más útil desde el punto de vista clínico, es importante darse cuenta de que la córnea normal es esférica y que la BFS variará dependiendo de la cantidad de córnea que se emplee para calcularla. Dado que una córnea normal es más pronunciada a nivel central y más plana en la periferia, la BFS aumentará en el radio de curvatura (aplanar) a medida que se amplía el área corneal utilizada para su cálculo. Cambiar la superficie de referencia cambiará la apariencia cualitativa de los mapas. Un área más grande hará que la superficie de referencia sea más plana y acentuará la asfericidad normal de la córnea, mientras que un área más pequeña causará que la superficie de referencia sea más incurvada y enmascare la asfericidad normal (Figura 29).

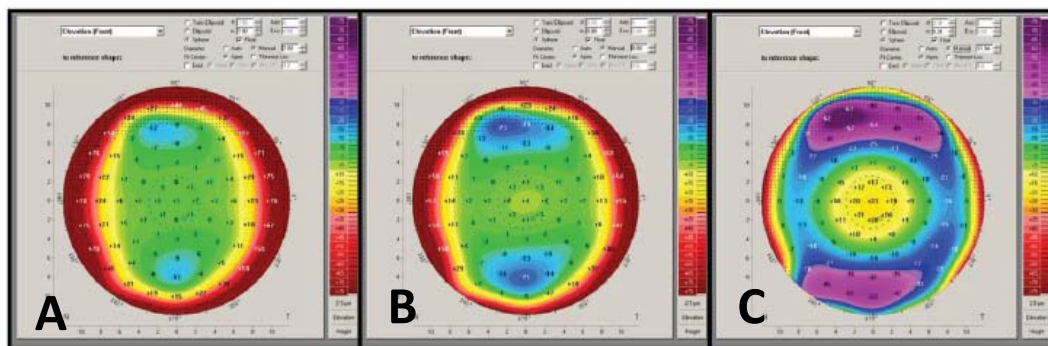


Figura 29. A- Diámetro = 7,0 mm; B- Diámetro = 9,0 mm; C- Diámetro = 11,94 mm

Dado que el objetivo del cribado refractivo es permitir al clínico discriminar fácilmente un examen normal de uno anómalo, se resuelve que una BFS establecida en la zona óptica (ZO) de 8,0 mm es óptima. Una BFS calculada a partir de los 8,0 mm centrales enmascarará la asfericidad normal y permitirá una fácil detección del cambio ectásico patológico. Una ZO de este diámetro también proporciona un número suficiente de puntos analizados, estando todavía en un rango en el que la mayoría de los exámenes no incluirán datos extrapolados. Se recomienda, por tanto, ajustar la superficie de referencia a una esfera de ajuste óptimo calculada a partir de la ZO central de 8,0 mm. La fijación del área utilizada para calcular la superficie de referencia también es necesaria para permitir comparaciones de las diferentes pruebas realizadas en el tiempo.⁴⁰⁶

Cuando se utiliza la BFS, patrones tales como astigmatismo (Figura 30) y QC son identificados fácilmente. Un patrón astigmático tendrá el meridiano plano elevado sobre la BFS y el meridiano más curvo por debajo. La magnitud del cambio de elevación aumentará con el aumento de la distancia desde el ápex y aumentará con mayores valores de astigmatismo.

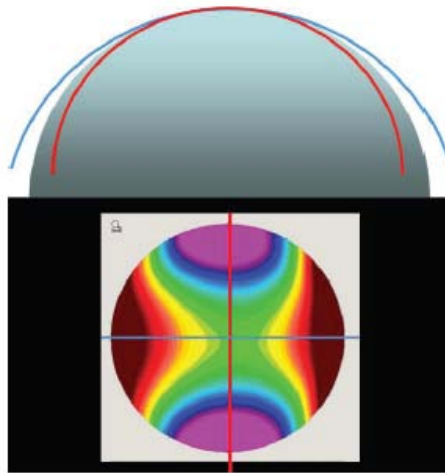


Figura 30. Mapa de elevación con referencia BFS de un ojo astigmático

En caso de QC aparecerá una isla positiva de elevación, ya que la protrusión cónica estará por encima de la BFS. La localización de la isla y su magnitud corresponderán a la ubicación del cono y a la gravedad del cambio ectásico. La mayoría de los pacientes con QC tienen, además de una córnea cónica, una cantidad significativa de astigmatismo observándose típicamente una isla positiva de elevación superpuesta sobre un patrón astigmático.⁴⁰⁶

Se ha encontrado que la *Escala Intuitiva de Belin*, con 61 colores y pasos de 2,5 μm (Figura 31), es la más fiable para mapas de elevación. Por ejemplo, en los ojos normales, el valor medio de elevación en el punto más delgado usando un BFS flotante para 8,0 mm es de $3,6 \pm 4,7 \mu\text{m}$, de manera que el valor amarillo de +15 en el punto más delgado indicaría sospecha, lo cual ocurre en menos del 3% de las córneas normales.⁴¹¹

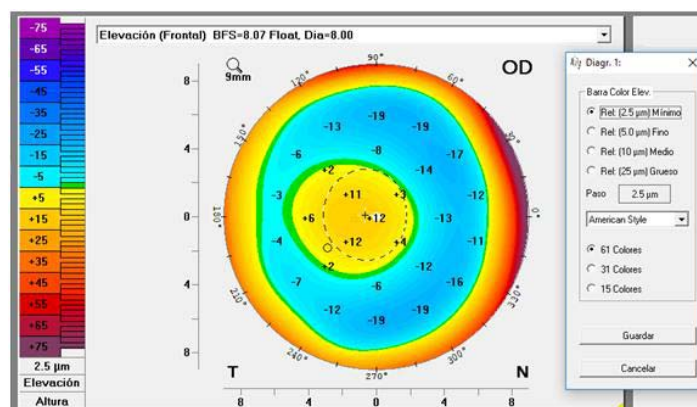


Figura 31. Escala Intuitiva de Belin con 61 colores y pasos de 2,5 μm

Mientras que la BFS da información cualitativa fácilmente interpretable, el cambio ectásico temprano puede a veces ser difícil de identificar visualmente. Una modificación de la BFS denominada "superficie de referencia realizada" (concepto introducido por Michael W. Belin) utiliza la misma ZO central de 8,0 mm, pero excluye

una pequeña porción de estos datos que rodean al TP en la córnea, minimizando la influencia del efecto del cono en la superficie de referencia de mejor ajuste (Figura 32). Este enfoque fue diseñado para destacar el área ectásica en el mapa de elevación. Si el área excluida fuera más protruida, la BFS resultante sería más plana y el cono o la región ectásica sería más pronunciada. Diferentes diámetros y centros de la zona de exclusión fueron probados en un estudio preliminar (Salomao, Ambrosio, Belin, datos no publicados de 2008). La referencia realizada más fiable se calculó determinando la BFS para la zona de 8,0 mm después de excluir todos los datos de una zona de 3,5 mm centrada en el TP de la córnea. El mapa de exclusión de la elevación BFS estándar de la "elevación realzada" detecta y resalta el área de protrusión, demostrando ser un diferenciador clave entre córneas sanas y ectásicas. Este enfoque se utiliza para la elevación de las superficies anterior y posterior corneales. Se realizaron estudios poblacionales normales, sirviendo de base para los umbrales de color "verde-amarillo-rojo" que se puede encontrar en la pantalla Belin-Ambrosio de Ectasia Realzada (BAD: Belin-Ambrosio Ectasia Enhanced) del Pentacam.⁴⁰⁴

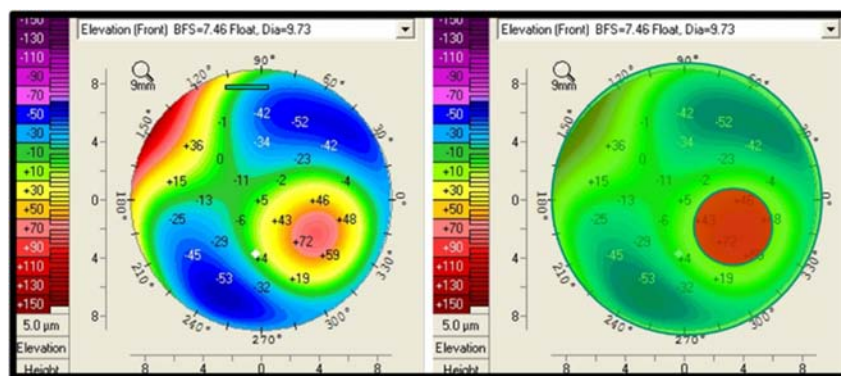


Figura 32. Mapa de elevación de una córnea con QC empleando una superficie de referencia de ectasia realzada con una zona de exclusión para aumentar la sensibilidad de detección

La superficie de referencia realzada se asemeja más a la periferia, más normal, y permite una identificación más fácil de las regiones ectásicas (Figura 33).



Figura 33. Superficie de referencia de ectasia realzada

En la Figura 34, la BFS estándar se muestra a la izquierda (A), mientras que la superficie de referencia realzada, a la derecha (B), acentúa la región ectásica, produciendo una isla de mayor magnitud.

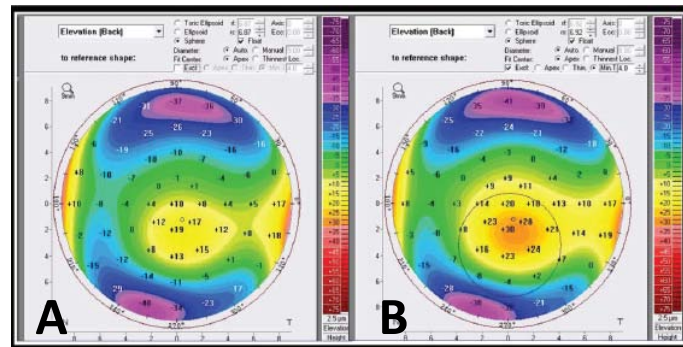


Figura 34. A- BFS estándar; B- Superficie de referencia realzada

Aplicaciones de los mapas de elevación

Los mapas sagitales y tangenciales, en cuanto a representación de QC se refiere, están sujetos a distorsiones artificiales que frecuentemente producen un error muy significativo en la localización del ápex del queratocono. Los últimos hallazgos en investigación clínica demuestran que los mapas basados en elevación proporcionan resultados mucho más exactos (Manual del Pentacam).

- Mapa Tangencial: El patrón en forma de pajarita del centro es un artefacto debido al método de representación. El ápex parece estar ligeramente inferior y nasal (Figura 35).

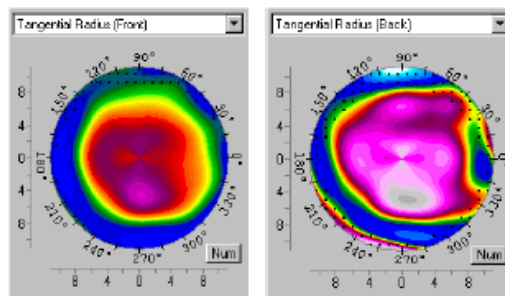


Figura 35

- Mapa sagital: Presenta el mismo problema de distorsión que el tangencial, sin embargo la interpretación del mapa es más intuitiva (Figura 36).

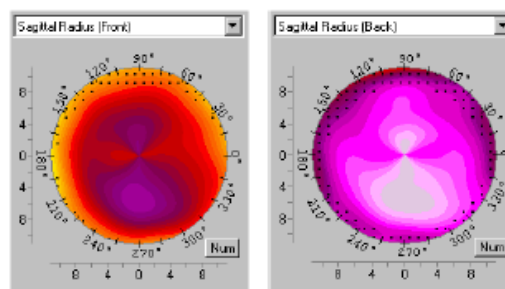


Figura 36

- Mapa de elevación: El ápex aparece localizado en zona temporal, se aprecia una diferencia significativa con los mapas sagital y tangencial (Figura 37).

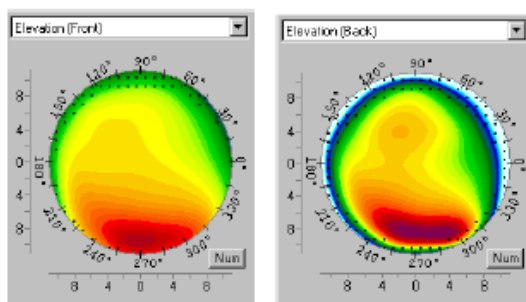


Figura 37

1.7.1.4.3.- Mapas de espesor corneal o paquimétricos

La medición del espesor de la córnea se ha convertido en un factor importante en una variedad de situaciones clínicas, incluyendo la planificación y evaluación de los resultados de la mayoría de las cirugías del segmento corneal y anterior y la evaluación de la función deshidratante del endotelio corneal, así como su consideración como factor de riesgo de glaucoma.

Se puede utilizar la paquimetría (PQT) regional ultrasónica, pero la necesidad de un mapa paquimétrico para determinar la ubicación y el valor del TP de la córnea se hace evidente cuando consideramos que la diferencia entre el espesor central (CCT) y el TP es mayor de 10 μm en más del 10% de las córneas normales.

La tomografía corneal proporciona datos para la reconstrucción del mapa paquimétrico. El espesor corneal es una medida absoluta que representa la distancia entre la superficie anterior y posterior. El grosor de la córnea es independiente de la referencia. Junto con la determinación del valor TP real y su localización en relación con el centro de la córnea, se puede caracterizar la distribución del grosor a lo largo de toda la córnea. De este modo surgen los conceptos gráficos de *Perfil Espacial del Espesor Corneal (CTSP: Corneal Thickness Spatial Profile)* y de *Porcentaje de Aumento de Espesor (PTI: Percentage Thickness Increase)*.^{361, 412} El software del Pentacam reporta informes del CTSP y del PTI de la córnea examinada en gráficos junto con los datos de la media y 2 DE de una población normal (Figura 38).

Desde el TP hacia el exterior, el CTSP describe el ratio de aumento del grosor de la córnea utilizando el promedio de los valores paquimétricos dentro de anillos concéntricos al mismo, separados en pasos de 0,1 mm. Los valores medios se representan en el diagrama (eje Y) como una función del diámetro de cálculo (eje X). Las tres líneas de trazos negros representan los ojos normales, la media (línea central) y 2 DE de la media de progresión de grosor corneal de la población normal. La línea roja muestra la progresión del grosor corneal del ojo examinado en ese momento. Si esta línea progresa paralela a las líneas negras, esto representa una progresión de

grosor normal. Si la pendiente de esta curva es más pronunciada que la de las líneas negras, esto suele representar una progresión anormal. Importante, el análisis está diseñado para córneas vírgenes.³⁶¹

El PTI implica un proceso de medición similar centrado en el TP, pero toma el porcentaje de aumento de espesor del TP para el promedio a lo largo de cada anillo. En el eje Y se muestra el porcentaje de incremento de grosor basado en el TP y en el eje X el diámetro del anillo de cálculo. El cálculo se centra en la posición más fina. Al igual que en el diagrama del CTSP las tres líneas de trazos negras representan los ojos normales, pero aquí presentan un punto de partida común. La línea roja muestra el porcentaje de aumento de grosor de la cornea examinada; si queda dentro del área marcada por las líneas negras representaría una progresión de espesor normal y, anormal, si se sale de este área.³⁶¹

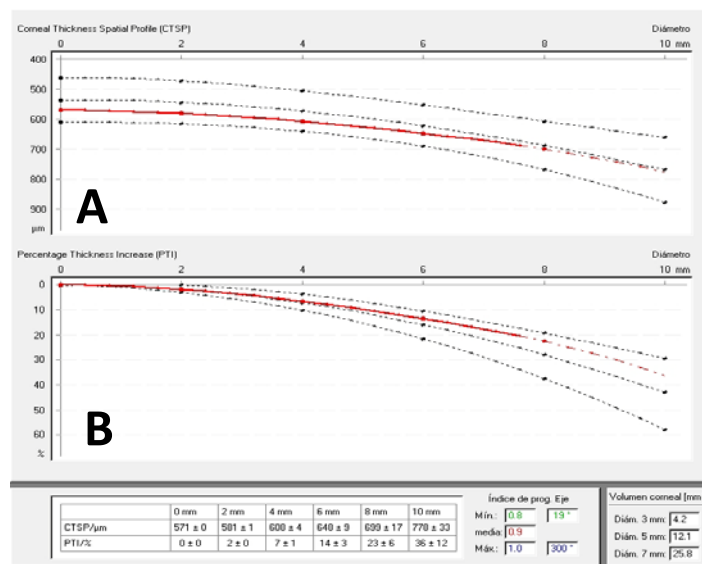


Figura 38. CTSP (A) y PTI (B) de la córnea examinada en gráficos reportados por el Pentacam

A partir de estos datos, se calculan los índices de progresión paquimétricos (PPI: *Pachymetric Progression Indexes*) para todos los hemimeridianos a lo largo de los 360 grados de la córnea, partiendo del TP. El promedio de todos los meridianos se anota como el promedio de progresión paquimétrica (PPI Ave) y los meridianos con incremento paquimétrico máximo (PPI Max) y mínimo (PPI Min) se observan junto con sus ejes (Figura 38). En una población normal, los promedios y la DE del PPI de los meridianos mínimos, los meridianos máximos y el promedio de todos los meridianos son $0,58 \pm 0,3$, $0,85 \pm 0,18$ y $0,13 \pm 0,33$, respectivamente. El índice paquimétrico será mayor si la córnea se hace más gruesa en un patrón más acentuado desde el TP hacia la periferia (los gráficos PTI y CTSP caen).⁴⁰⁶

En un estudio publicado en 2006 que incluyó a 46 ojos de 23 pacientes (13 mujeres) diagnosticados con QC moderado y 364 ojos normales de 196 pacientes (97

mujeres), se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($P < 0,01$) para todas las posiciones de CTSP y PIT.³⁶¹ Los ojos con QC tenían valores mucho más bajos (más finos) que los normales, con una diferencia promedio estimada de 27,3 μm . En ojos con QC el TP medio fue de 428 μm , mientras que en los ojos normales la media era de 537 μm . La significación estadística de las diferencias en el PTI entre los ojos normales y con QC fue muy alta ($p < 0,0001$). Las córneas con QC tenían un PTI mucho mayor que los ojos normales en cada uno de los 22 diámetros. Este estudio demostró que la tomografía corneal moderna nos proporciona un CTSP y un PTI como dos poderosos discriminadores del QC. También encontramos que los ojos con QC tienen córneas más delgadas con menor volumen y un aumento de espesor más rápido desde el TP hacia la periferia que en córneas sanas (Figura 39).

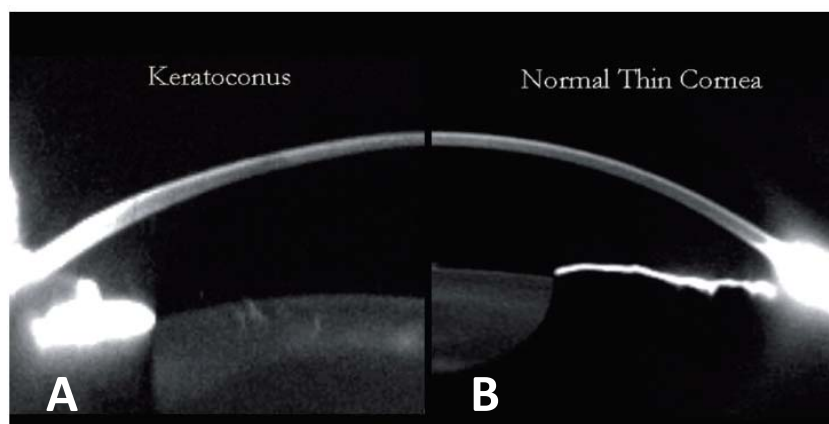


Figura 39. Las imágenes de Scheimpflug muestran una córnea con QC moderado (A) y otra córnea fina normal (B): ilustran claramente las diferencias en el perfil de grosor

Según un estudio de Ambrosio, Guerra, Caiado y Belin de 2010 (datos no publicados), el mejor parámetro para el diagnóstico de QC es el espesor "relacional", que es el valor paquimétrico más delgado (TP) dividido por la progresión paquimétrica. El *Espesor Relacional de Ambrosio* (ART: Ambrosio relational thickness) se puede calcular para los valores mínimo (ART-Min), promedio (ART-Mid) y máximo (ART-Max). Los ART-Mid y ART-Max tienen AUROC de 0,98 y 0,99, con cortes de 426 y 339 μm , respectivamente, para diagnosticar el QC ($n = 88$) de los ojos normales ($n = 226$). Este enfoque permite el reconocimiento de una córnea fina normal (Figura 40A) y una con QC con CCT relativamente normal (Figura 40B).

Cada vez más estudios miden el grosor corneal con sistemas OCT en lugar de dispositivos Scheimpflug basado en imágenes, facilitando las mediciones en más puntos de la córnea y permite la diferenciación de las capas corneales, proporcionando una medida del grosor de cada una de ellas.^{413, 414}

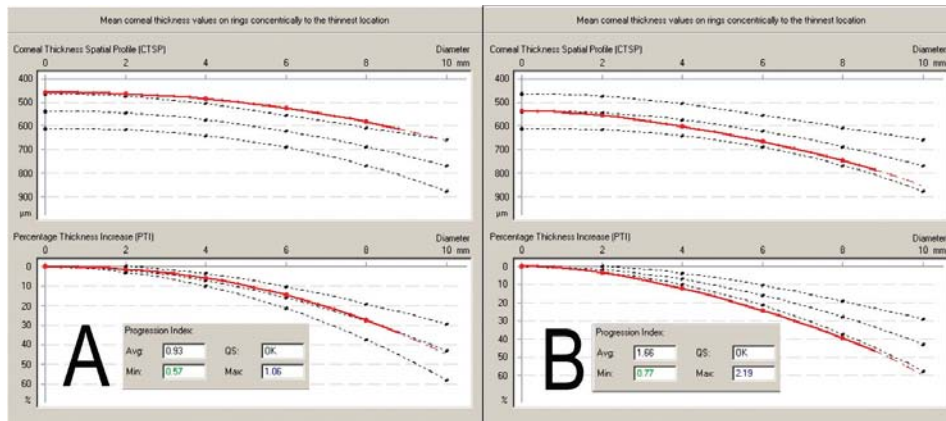


Figura 40. Gráficos del CTSP y del PTI de una córnea fina sana (A; TP= 458 μm y ART= 431 μm) y de otra con QC con paquimetría central normal (B; TP= 545 μm y ART= 245 μm)

1.7.1.4.4.- Análisis Aberrométrico

Las aberraciones de alto orden (HOA: *High Order Aberrations*) de las superficies corneales anterior y posterior están alteradas en el QC y, por tanto, son buenos indicadores para diagnosticar QC y para clasificar el estadio de la enfermedad.^{415, 416} El sistema de clasificación de Alió-Shabayek considera el valor de la raíz cuadrada-media (RMS: *Root Mean Square*) para las aberraciones tipo coma como un criterio para clasificar la gravedad del QC. Los valores RMS tipo coma entre 1,5 y 2,50 μm indican QC grado I; valores entre 2,50 y 3,50 μm , QC grado II; valores entre 3,50 y 4,50 μm , QC grado III; y valores de más de 4,50 μm , grado de QC IV.⁴¹⁷

Gordon-Shaag et al. informaron que las HOA corneales fueron aproximadamente 38 veces mayores en los ojos con QC que en los ojos sanos. La aberración más alterada en el QC era el coma vertical, que era aproximadamente 78 veces mayor que en los ojos control sanos.⁴¹⁸ Reddy et al. informaron diferencias en el RMS total entre el grupo QC y el grupo sano, con valores promedio de 7,19 μm y 1,25 μm , respectivamente.⁴¹⁹ Maeda et al. encontraron un valor medio del RMS de la superficie corneal anterior de 4,50 μm en ojos queratocónicos y de 0,52 μm en ojos sanos.⁴²⁰ Para el RMS de la superficie posterior, también encontraron diferencias entre los ojos con QC y los ojos sanos (1,19 μm y 0,17 μm , respectivamente).⁴²⁰

En el caso de QC subclínico, el coma también ha sido visto como la aberración predominante. Sin embargo, la capacidad diagnóstica del coma en sí misma es limitada.^{415, 421, 422} Saad y Gatlin⁴²² informaron que la precisión diagnóstica del coma disminuyó considerablemente (punto de corte 0,157 μm , sensibilidad del 71%, especificidad 80%), mientras que Bühren et al.⁴²¹ informaron una precisión similar en detección de QC subclínico con el RMS comático (corte 0,206 μm , sensibilidad 68,8%, especificidad 95,5%).

La precisión puede aumentarse con ciertos modelos, como el desarrollado por Smadja et al., que integra curvatura, elevación y datos paquimétricos y

aberrométricos, lo que lleva a niveles más altos de precisión (sensibilidad 93,6%, especificidad 97.2%).³⁴⁰

1.7.1.5.- DOCUMENTACIÓN DE LA PROGRESIÓN ECTÁSICA

En la literatura aparecen descritos varios métodos para evaluar y documentar la progresión en el QC. El sistema *Amsler-Krumeich* (AK) está entre los más antiguos y sigue siendo el más utilizado. En el sistema AK, la gravedad del QC se gradúa desde la etapa 1 a la 4 empleando como parámetros la refracción en gafa, la queratometría central, la presencia o ausencia de cicatrices y el espesor central de la córnea.⁴²³ Otros han utilizado este sistema con diversas modificaciones y adiciones en un intento de mejorar el diagnóstico o caracterizar la gravedad de la enfermedad.^{424,425} Mientras, los nuevos sistemas propuestos utilizan complejos índices queratométricos para describir la progresión.^{425,426} Sin embargo, según el *Consenso Mundial sobre Queratocono y Enfermedades Ectásicas* (2015), no existe una definición sólida o clara de la progresión de la ectasia. Este comité definió la progresión mediante un cambio consistente en al menos dos de los siguientes parámetros: aumento de la curvatura de la superficie anterior corneal, aumento de la curvatura de la superficie posterior corneal, adelgazamiento y/o cambios en el ratio de aumento del grosor de la córnea. Además, el plantel de expertos también estuvo de acuerdo en que no se dispone de datos cuantitativos específicos para definir la progresión.⁴²⁷

Además todavía no hay un acuerdo universal sobre lo que constituye la enfermedad subclínica, con muchos investigadores aún utilizando la clasificación de *Amsler-Krumeich* y confiando en la topografía de la superficie anterior.⁴²⁷

1.7.1.5.1.- Concepto de mejora de la susceptibilidad del cribaje en la detección de ectasia

El mejor indicador de desarrollo de ectasia post-LASIK es la presencia de un trastorno ectásico pasado por alto preoperatoriamente, en el que la cirugía corneal es un factor agravante para la aceleración de dicho proceso ectásico.^{329, 397}

Sin embargo, la ectasia también puede ocurrir en una córnea sana si hay un debilitamiento significativo causado por la cirugía.³³² El fallo biomecánico se produce porque el RSB no es suficiente para soportar las fuerzas a las que está sometida la córnea tras el procedimiento. Los límites para un RSB seguro y estable varían para cada córnea individualmente. El nivel individualizado de susceptibilidad o predisposición para el desarrollo de ectasia debe ser el objetivo final en la selección de candidatos a cirugía a cirugía refractiva corneal.

El objetivo principal del screening mejorado del riesgo de ectasia entre los candidatos a cirugía refractiva debe ser la identificación de anomalías muy leves,

ya que la condición de susceptibilidad a la ectasia referida probablemente estaría presente en el estado preoperatorio de los casos con ectasia inexplicada después de la cirugía LASIK.²⁵⁶

Para evaluar la susceptibilidad individual para el desarrollo de la ectasia se hace necesario realizar rutinariamente una tomografía corneal tridimensional y un análisis biomecánico.⁴⁰⁴

1.7.1.5.2.- Índices diagnósticos en queratocono

Son los valores numéricos que expresan de forma cuantitativa la información cualitativa que aporta la topografía y/o la tomografía. El objetivo es establecer unos parámetros objetivos que nos permitan diferenciar las córneas normales de las patológicas, especialmente las córneas sanas de las que presentan una ectasia o de las que sean sospechosas de desarrollarla.

La presencia en el mercado de numerosos topógrafos y tomógrafos hace que los índices sean muy dependientes de cada equipo.

La Kmax (máxima curvatura sagital anterior) es el parámetro más comúnmente utilizado para detectar o documentar la progresión ectásica y se utiliza regularmente como un indicador de la eficacia del crosslinking (CXL).⁴²⁸ Epstein et al. recomiendan el uso de la Kmax como un buen criterio único para diagnosticar la progresión del QC.⁴²⁹ Otros autores, sin embargo, han reconocido este parámetro como un índice pobre para la progresión y la eficacia del CXL.^{410, 430,431}

Kanellopoulos et al. analizaron los índices topométricos derivados de la superficie anterior de la córnea, medidos mediante Pentacam, que constituyen un programa destinado a la detección de QC y su clasificación. Las mediciones obtenidas de la superficie corneal (curvatura, elevación, análisis de Fourier y de Zernicke) se aplican para obtener una serie de 8 índices. Dichos índices corneales permiten que la multitud de datos tomados por este dispositivo se puedan resumir en números de valores característicos que establecen propiedades concretas de la morfología de la superficie corneal y de un posible QC, clasificándola entre los grados 1 a 4 (también es capaz de calificar con el atributo “posible” en casos de QC incipiente), clasificación adaptada por aproximación a los grados de Amsler y Muckenhirn. El uso exhaustivo de todos estos datos nos permite la identificación temprana de una gran variedad de anomalías.⁴³²

Se designan a continuación (Tabla 3):

- ISV: *Índice de variación de superficie*. Muestra la desviación del radio corneal individual respecto al valor medio. Es elevado en todos los tipos de irregularidades de la superficie corneal como cicatrices, astigmatismo, moldeamiento por lentes de contacto, QC, etc.

- IVA: *Índice de asimetría vertical*. Muestra el grado de simetría de curvatura vertical corneal anterior comparando las áreas superior e inferior.
- KI: *Índice de Queratocono (Keratoconus Index)*. Aumenta con la gravedad del queratocono, teniendo en cuenta solo la superficie corneal anterior.
- CKI: *Índice central de queratocono (Center Keratoconus Index)*. Aumenta con la gravedad del queratocono central, teniendo en cuenta solo la superficie corneal anterior.
- RMin: *Mínima curvatura sagital*. Valor más curvo de la curvatura sagital en una zona de 8,0 mm.
- IHA: *Índice de asimetría de altura*. Muestra el grado de simetría de los datos de elevación respecto al meridiano horizontal. Similar al IVA aunque a veces más sensible.
- IHD: *Índice de descentramiento de altura*. Calculado a partir del análisis de Fourier de los datos de elevación, muestra el grado de descentramiento en el plano vertical. Suele ser muy curvo en QC.
- ABR: *Coefficiente de aberración*. Calculado a partir del análisis de Zernike. Varía de 0 a 1 ó mayor dependiendo del grado de aberración medido.

Índice	anormal (Amarillo)	Patológico (rojo)
ISV	≥37	≥41
IVA	≥0,28	≥0,32
KI	>1,07	>1,07
CKI	≥1,03	≥1,03
Rmin	<6,71	<6,71
IHA	≥19	>21
IHD	≥0,014	>0,016
ABR	≥1	≥1

Tabla 3. Valores límite de los índices

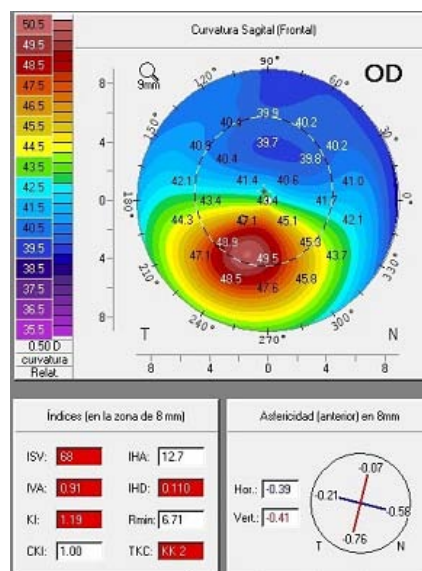


Figura 41. Mapa sagital de curvatura anterior que muestra un QC avanzado, con la mayoría de los índices en rojo

El Pentacam compara los valores medidos con los valores medios y la DE de una población normal. Valores que superan la DE más de 2,5 veces se clasifican como

anormales y se resaltan en amarillo. Valores patológicos que exceden la DE en más de 3 se resaltan en color rojo (Figura 41).

Kanellopoulos et al. concluyeron que los índices ISV e IHD pueden ser los criterios más sensibles y específicos en el diagnóstico y progresión del QC.⁴³²

Otros autores han estudiado la AV, la refracción manifiesta y el CCT como medidas para seguir la progresión ectásica, pero también se ha demostrado que no son fiables y no se correlacionan bien con la gravedad del QC.^{433,434} Se han propuesto otros varios parámetros o sistemas para documentar la progresión.^{426,432,433,434} Éstos incluyen la observación de cambios en los mapas de elevación posterior, cambios en la mejor AVcc en lejos, reducción del espesor corneal apical o aumento de la asimetría corneal anterior. Sin embargo, para Duncan et al., ninguno de ellos ha sido validado en la literatura revisada por pares como métodos para monitorizar la progresión. Además, estos métodos están sometidos a la limitación de la córnea anterior y a la representación de una pequeña porción de la misma, lo cual puede no representar adecuadamente los cambios en la región ectásica.⁴³⁵ Los métodos de AV son muy variables, ya que muchos clínicos han visto lo poco predecibles que pueden ser estas mediciones subjetivas en un paciente con QC.⁴³⁴ Las mediciones de grosor de la córnea se ven alteradas tras el tratamiento de CXL (se produce un adelgazamiento), limitando así su valor en la documentación de la progresión.⁴³⁶

Se ha sugerido que la PQT derivada de la tomografía puede ser un método más valioso para documentar y seguir la progresión de la enfermedad ectásica.³⁶² Además, los cambios en la curvatura corneal posterior⁴³⁷ y la asimetría corneal han sido validados como métodos adicionales para detectar la progresión temprana de la enfermedad.^{432,438}

Faria-Correia et al., en 2015, compararon la topografía y la tomografía para el diagnóstico del QC. En el estudio 18 ojos con QC (10,17%) no fueron identificados por el análisis de índices topométricos. El mejor parámetro para el diagnóstico fue el índice de desviación BAD, con un AUC de 1,0 (sensibilidad 100%, especificidad 98,5%). Concluyeron que una mayor comprensión de la biomecánica corneal y su correlación con estos parámetros puede mejorar aún más la detección de formas leves de QC.⁴³⁹

Otras técnicas de diagnóstico por imagen como la Videoqueratografía basada en la serie armónica de Fourier y la Tomografía de Coherencia Óptica de Fourier-Domain (OCT) se han utilizado para evaluar la progresión del QC. Específicamente, Oshika et al. evaluaron la potencia esférica, el astigmatismo regular, el descentramiento y el astigmatismo irregular de orden superior como método para cuantificar el avance de la ectasia.⁴⁴⁰ La OCT ha sido ampliamente utilizada para evaluar el espesor total del epitelio, la asimetría epitelial, y los factores biomecánicos, que pueden utilizarse para documentar la progresión del QC.⁴⁴¹ La multiplicidad de parámetros de progresión sugeridos habla de la necesidad de un método nuevo o estandarizado para documentar la progresión.⁴²⁷

1.7.1.5.3.- Evaluación tomográfica de la progresión ectásica

La tomografía corneal moderna (en oposición a la topografía) permite la medición de las superficies corneales anterior y posterior e, incluso, identificar las superficies anterior y posterior del cristalino. Con esta información, se puede calcular tanto el espesor corneal como la profundidad de la cámara anterior. El cambio ectásico temprano es detectado normalmente en la superficie corneal posterior antes de que se produzcan cambios en la cara anterior.⁴¹⁰ Además, las alteraciones en el grosor de la córnea, como un cambio más rápido desde el punto más delgado hasta la periferia, pueden observarse en el QC temprano, incluso con mapas normales de elevación anterior y posterior (Figura 42).³⁶²

La información adicional disponible del segmento anterior de la tomografía ha llevado al desarrollo de varios programas de cribaje de cirugía refractiva.^{362,442-444} Dos de estos programas son la Pantalla Belin-Ambrósio de Ectasia Realzada y el nuevo Sistema de gradación de queratocono “Belin ABCD”, ambos disponibles en el Pentacam, y que se detallan a continuación.^{443,444}

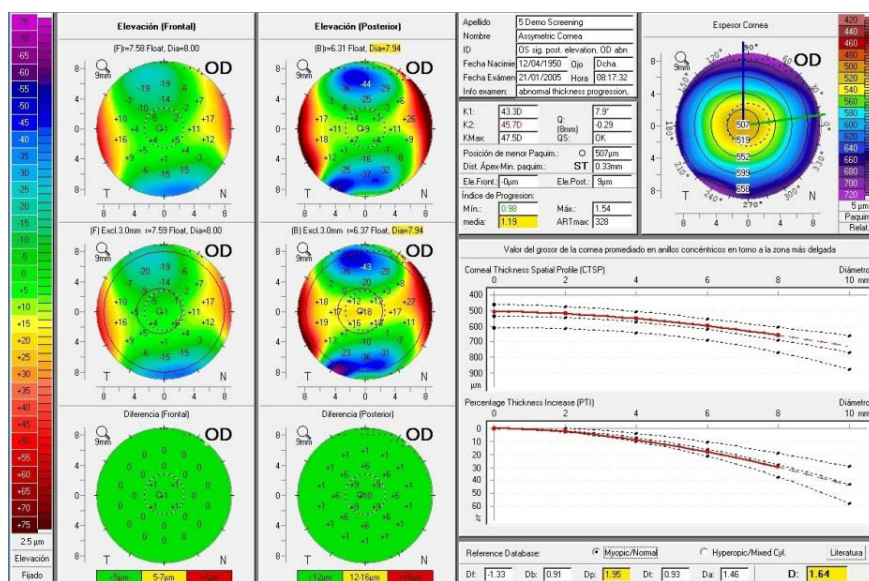


Figura 42. Ojo contralateral de un paciente con QC avanzado en el otro ojo. La única anomalía que muestra la pantalla BAD está en la progresión paquimétrica.

1.7.1.5.3.1.- Pantalla Belin-Ambrósio de Ectasia Realzada (BAD-D: *Belin-Ambrósio Enhanced Ectasia Display*)

La versión original de la *Pantalla Belin-Ambrósio Enhanced Ectasia* cambió la forma de cribado de los pacientes seleccionados para la enfermedad subclínica ectásica. Fue la primera herramienta de cribado para aprovechar al máximo los beneficios de la tecnología Scheimpflug derivada de la tomografía de corte óptico transversal. Se ha demostrado que la curvatura anterior y la paquimetría ultrasónica,

por sí solas, no proporcionan información suficiente para detectar la enfermedad temprana. El BAD fue diseñado para utilizar los datos suministrados por una cámara Pentacam rotatoria Scheimpflug y proporcionar una pantalla completa de detección de QC. La pantalla combina los datos de elevación anterior y posterior y los datos completos de PQT que proporciona al clínico una visión más completa de la estructura de la córnea y permite una detección más temprana y una detección más eficaz que la que era posible con sistemas anteriores.

La pantalla original (BAD- versión de software # 1-16b96) mostraba datos de elevación anterior y posterior con respecto a una BFS estándar calculada en una zona óptica fija de 8,0 mm. El ajuste de una BFS a la zona central de 8,0 mm ha demostrado ser mejor para la interpretación clínica permitiendo la generación de valores normales estandarizados.⁴⁴⁵ La pantalla original también mostraba valores de elevación anterior y posterior con relación a la "superficie de referencia realzada". Este concepto representa una superficie de referencia que se asemeja más a la porción normal de la córnea del paciente, lo cual resalta aún más cualquier patología existente. Para generar esta nueva superficie de referencia, se excluye una zona óptica de menor diámetro (zona de exclusión) centrada en la parte más delgada de la córnea de la ZO de 8,0 mm utilizada para el cálculo BFS estándar. La "BFS realzada" se genera utilizando todos los datos de elevación válidos dentro de la córnea central de 8,0 mm, y fuera de la zona de exclusión (Figura 32).

El tamaño exacto de la zona de exclusión varía entre 3,0 a 4,0 mm basado en un algoritmo patentado, pero normalmente es de 3,0 mm para las córneas con QC. La nueva superficie de referencia resultante se aproxima más a la córnea periférica más normal y exagera cualquier protrusión cónica (Figura 43).

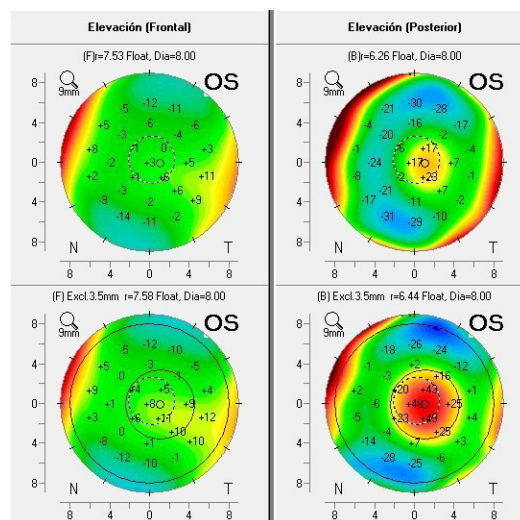


Figura 43. Mapas de elevación anterior (izquierda) y posterior (derecha): los dos superiores basados en una BFS estándar y los inferiores en una "superficie de referencia realzada". La elevación estándar de cara posterior (superior derecha) muestra una isla de elevación incipiente, exagerada al emplear la superficie de referencia realzada (inferior derecha)

La superficie de referencia realizada no sólo resultó cualitativamente útil en la detección de cambios ectásicos sutiles o tempranos sino que la diferencia de elevación entre un BFS estándar y la superficie de referencia mejorada también demostró ser altamente significativa cuantitativamente en la discriminación entre ojos normales y aquellos con cambio ectásico.⁴⁴⁵

La elección de la zona de exclusión centrada en el TP fue multifactorial. El tamaño de la zona de exclusión tenía que ser lo suficientemente grande como para tener una representación más global que los parámetros únicos como la Kmax, pero si el área fuera demasiado grande, entonces se incluiría más córnea "normal"; para los conos desplazados, se incorporarían datos muy periféricos o extrapolados. Las extensas pruebas comparativas resultaron en la selección de una zona de exclusión variable de 3,0 a 4,0 mm.⁴⁴⁵ La superficie de referencia realizada funciona porque la zona de exclusión centrada en el TP incorpora la región ectásica principal. La exclusión de esta zona de los resultados estándar de la BFS de 8,0 mm da como resultado una superficie de referencia que imita aproximadamente las porciones normales de la córnea.

El segundo componente de la Pantalla BAD-D es una evaluación paquimétrica. Se muestran los valores paquimétricos tanto del ápex como del TP y el desplazamiento del TP desde el ápex corneal calculado junto con la dirección del desplazamiento. La distancia entre el TP y el punto geométrico central es significativamente mayor en los QC. Representaciones gráficas del engrosamiento progresivo de la córnea desde el TP a la periferia se representan en el CTSP. El PIT se refiere al porcentaje de aumento de espesor desde el TP a la periferia. Los datos de ambos gráficos se calculan a partir de los valores paquimétricos en 22 anillos concéntricos centrados en el TP. Las córneas que muestran enfermedad ectásica muestran una progresión más rápida del engrosamiento desde el TP hacia la periferia. Este aumento sigue un patrón normal y es un fuerte diferenciador entre las córneas normales y con queratocono. Un modo más intuitivo de decir lo mismo es que las córneas ectásicas se adelgazan más rápidamente que los ojos normales pasando desde la periferia a la parte más delgada de la córnea. La pantalla CTSP y PIT proporciona la progresión media derivada de una población normal (línea central) con un intervalo de confianza del 95% (líneas negras superior e inferior) frente a los propios datos del paciente mostrados en rojo (Figuras 38 y 40). Esto permite al clínico diferenciar una córnea fina normal de una con enfermedad ectásica temprana. El "índice de progresión" es calculado como el valor de progresión en cada meridiano desde el TP. También se muestran el promedio de todos los meridianos y el meridiano con progresiones máxima y mínima. Estos parámetros permiten la discriminación entre una córnea fina normal de una con ectasia, así como de una córnea gruesa normal de una con edema temprano.

La combinación de los gráficos e índices paquimétricos y de los mapas de elevación que utilizan la esfera de referencia realizada hace posible un aumento de la sensibilidad y especificidad en el cribaje de pacientes con enfermedad ectásica. Cada

uno de estos valores (cambio en la elevación anterior, cambio en la elevación posterior, grosor de la córnea en el TP, desplazamiento TP y progresión paquimétrica) se puede evaluar frente a un conjunto previamente determinado de valores normales para ayudar al clínico a determinar si una córnea es "normal", "sospechosa" o "anómala".

La segunda versión del BAD-D (*Belin-Ambrósio Enhanced Ectasia Display II* - software # 1-17b37) simplifica la evaluación de los clínicos al dar una visión global de la estructura tomográfica de la córnea. Fue actualizada en respuesta a las consultas de los usuarios de Pentacam. La nueva pantalla aporta cinco parámetros diferenciales que cambian individualmente en la elevación anterior de la superficie de la referencia estándar a la realzada, el cambio en la elevación posterior, el grosor de la córnea en el TP, el desplazamiento del TP y la progresión paquimétrica [Df (anterior), Db (posterior), Dp (progresión de la PQT), Dt (valor más delgado), y Da (desplazamiento más delgado)]. Cada uno de estos valores se muestra en la parte inferior derecha de la pantalla y en forma numérica dando la DE de la media de la población para ese parámetro individual. Estos números están codificados por color para convertirse en amarillo cuando son $\geq 1,6$ DE de la media, rojo cuando son $\geq 2,6$ DE de la media y blancos cuando son $< 1,6$ DE. El parámetro final "D" representa una lectura general de los cinco parámetros. El valor "D" se calcula de modo que un valor de 0 representa el promedio de la población normal y 1 representa el valor de una DE hacia el valor de la enfermedad (ectasia). Esto se calcula realizando un análisis de regresión a partir de una base de datos estándar de córneas normales y con queratocono (Figuras 44 y 45, parte inferior derecha).

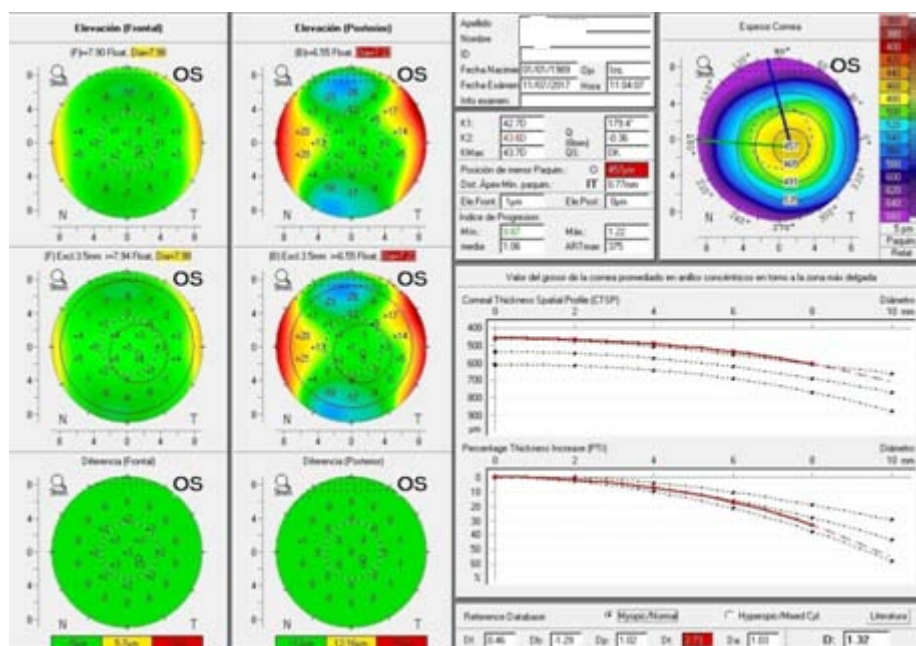


Figura 44. BAD-D de una córnea muy fina (TP= 457 μ m) con un valor DT=2,73, en rojo (por quedar alejado de la media poblacional); sin embargo con un valor D normal

El avance principal es que mientras que un parámetro individual puede caer fuera de la norma, la lectura global completa puede ser vista como normal (Figura 44). Por el contrario, múltiples parámetros amarillos o sospechosos pueden ser suficientemente significativos para que la lectura final D sea roja o anormal, mientras que los casos más avanzados de QC pueden mostrarse con múltiples parámetros amarillos y rojos (Figura 45).

En un estudio que incluyó a 25 pacientes con QC muy asimétrico, el BAD fue sensible a detectar anomalías en 24 de 25 (94%) de los ojos contralaterales sin patrón de QC detectado por la topografía corneal (curvatura anterior). El valor total de desviación D final fue el mejor parámetro con un corte de 1,27, seguido del ART-Max con un corte de 391 μm .⁴⁴⁶

Mientras que la BFS es útil tanto cuantitativa como cualitativamente, el clínico normalmente asume que la superficie de referencia se aproxima estrechamente a una córnea "normal". En realidad, no es el caso de las córneas ectásicas en las que la superficie de referencia (normalmente una BFS tomada de la zona central de 8,0 mm) incorpora todos los datos de la zona especificada, incluyendo la córnea normal y anormal.⁴⁴⁷ En el caso de un QC o de una ectasia, el cono tendrá un efecto de inclinación sobre la BFS.^{442, 445,447} Esta BFS acentuada minimizará la diferencia de elevación entre el vértice del cono y la BFS.

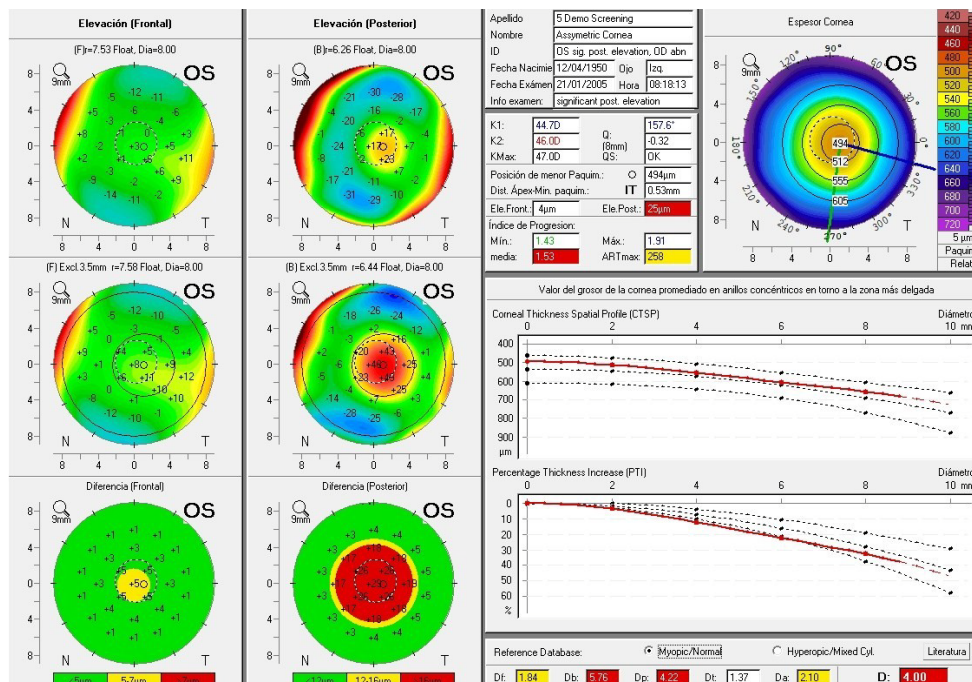


Figura 45. BAD-D que muestra múltiples parámetros amarillos y rojos de una córnea con QC avanzado

El BAD-D es una valiosa herramienta, pero nunca es un sustituto del juicio clínico. Cada profesional debe evaluar cada componente del mapa además de la lectura general final. Esta información debe ser evaluada teniendo en cuenta la edad del paciente, la historia clínica, la corrección a programar en el láser excimer y el RSB. Debe entenderse que los valores normales se generan a partir de una población miope "normal" y que existen variaciones geográficas y étnicas. Además, se ha observado que los individuos hipermétropes tienen una mayor variabilidad, particularmente en la superficie corneal posterior.

1.7.1.5.3.1.1.- Interpretación de la Pantalla Ectasia Realzada de Belin-Ambrósio

Mapas de elevación estándar

En la mitad izquierda de la pantalla del BAD se muestran los datos de elevación como se refleja en las Figuras 43-45. Los dos primeros mapas de elevación (colocados uno al lado del otro) muestran la elevación relativa de la córnea en base a la esfera de mejor ajuste (BFS). Aparecen las superficies anterior (mapa izquierdo) y posterior (mapa derecho) de la córnea. Tanto el radio de curvatura como el diámetro de la zona utilizada para calcular la BFS se anotan, en mm, encima de cada mapa.

Mapas de elevación de exclusión

Por debajo de los mapas estándar de elevación anterior y posterior se encuentran los mapas de exclusión anterior y posterior, que son mapas de elevación realizados. En ellos (tanto anterior como posterior) la BFS se calcula utilizando todos los datos de elevación brutos situados fuera de un círculo 4,0 mm centrado en el TP de la córnea. Esta área de datos excluidos se llama zona de exclusión.

La ubicación de la zona de exclusión se indica mediante un círculo rojo de 4,0 mm que no puede ser modificado. La BFS recién calculada se conoce como BFS realizada. Un mapa de exclusión puede ser significativamente diferente partir de su correspondiente mapa de elevación base, o puede ser muy similar, dependiendo del impacto relativo de la zona de exclusión en el cálculo de la BFS original (estándar).

Mapas de diferencia de elevación

Los dos mapas de la parte inferior son mapas de diferencias, es decir, muestran el cambio relativo en la elevación que va desde el mapa de elevación estándar (línea base) al mapa de exclusión. Los mapas inferiores se basan en una escala de tres colores que muestra la cantidad de cambio en la elevación que se produce al pasar del mapa de elevación de la línea base al mapa de exclusión:

- El verde representa un cambio en la elevación de menos de 6 μm en la superficie anterior y de 8 μm en la superficie posterior, la cual normalmente está dentro del rango de ojos normales.

- Las áreas amarillas representan un cambio de entre 6 y 12 μm para la superficie anterior y de 8 a 20 μm para la superficie posterior. Estos ojos caen en la zona sospechosa.
- El rojo representa áreas donde la diferencia de elevación entre los 2 mapas es de 12 μm en la cara anterior o de 20 μm en la posterior y son la magnitud típicamente observada en ojos con QC.

1.7.1.5.3.1.2.- Evaluación de la paquimetría

El Pentacam proporciona un mapa detallado de la distribución del grosor de la córnea con una precisión y repetitividad de 3 μm .

La parte paquimétrica de la pantalla incluye el mapa de espesor corneal, mostrando los dos gráficos la progresión del espesor del paciente frente a una población normal y los índices paquimétricos. Estos identifican el grosor de la córnea en el ápex (el punto en el que se centra el examen), el TP y la ubicación y distancia del TP desde el ápex.

La localización del TP en relación con el ápex se describe como temporal (T), nasal (N), superior (S) e inferior (I) o intermedio (por ejemplo IT = inferior-temporal). La diferencia paquimétrica entre el TP y el ápex es $> 10 \mu\text{m}$ en tan sólo un 12% de las córneas normales.

Los autores encontraron una correlación positiva ($r^2 = 0,61$) entre la distancia y la diferencia paquimétrica entre el ápex y el TP. La distancia entre el ápex y el TP es significativamente mayor ($1,52 \pm 0,58 \text{ mm}$) en los ojos con queratocono que en los normales ($0,9 \pm 0,23 \text{ mm}$) ($p < 0,05$).

Junto con el TP la pantalla paquimétrica también evalúa el perfil de grosor de la córnea.

1.7.1.5.3.2.- Sistema de clasificación de queratocono ABCD de Belin

En 2015 Belin et al proponen un nuevo sistema de clasificación para queratoconos que utiliza los datos tomográficos actuales y que refleja mejor las características anatómicas y los cambios funcionales que se observan en el QC.

Una base normativa de datos (672 ojos de 336 pacientes) previamente publicada se reanalizó para generar tanto radios de curvatura media anterior como posterior tomados de una zona óptica de 3,0 mm centrada en el punto más fino de la córnea. Se registraron las desviaciones medias y estándar y se compararon los datos con la Clasificación de Amsler-Krumeich (AK) existente (Tabla 4).⁴⁴⁴

Incorpora como criterios: **A**: curvatura anterior (ARC: anterior radius of curvature); **B**: curvatura posterior (PRC: posterior radius of curvature); **C**: valores de paquimetría más delgados (TP); y **D**: mejor agudeza visual de lejos corregida (DBCVA: *Distance Best Corrected Visual Acuity*). Consta de las etapas 0 a 4 (5 etapas; Tabla 5). El sistema propuesto coincide estrechamente con las etapas de clasificación AK existentes de 1 a 4 en la curvatura anterior. Como incorpora medidas de curvatura posterior y de espesores basadas en el TP, en lugar de medidas apicales, el nuevo sistema de estadificación refleja mejor los cambios anatómicos observados en el QC.

Estadio	Miopía y/o Astigmatismo inducido	Lectura Queratométrica Central media	Paquimetría mínima	Otros signos corneales
1	Hasta -5 D	≤ 48 D		Ausencia de cicatrices e incurvamiento localizado excéntrico
2	Entre -5 y -8 D	≤ 53 D	> 400 μm	Ausencia de cicatrices
3	Entre -8 y -10 D	> 53 D	Entre 300 y 400 μm	Ausencia de cicatrices
4	Refracción no medible	> 55 D	≤ 200 μm	Cicatrices corneales centrales

Tabla 4. Grado de severidad de QC según la clasificación de Amsler-Krumeich

El sistema es relativamente fácil de usar y tiene la ventaja de clasificar cada componente (anterior, posterior, espesor, agudeza visual) de forma independiente, reconociendo la enfermedad subclínica y añadiendo etapa “0” para reflejar mejor la ausencia de enfermedad.

Criterio ABCD	A	B	C	D	
	RCA (3 mm Zone)	RCP (3 mm Zone)	Mínima Paquim. um	BDVA	Scarring
ESTADIO 0	> 7.25 mm (< 46.5 D)	> 5.90 mm	> 490 um	≥ 20/20 (≥ 1.0)	-
ESTADIO I	> 7.05 mm (< 48.0 D)	> 5.70 mm	> 450 um	< 20/20 (< 1.0)	-, +, ++
ESTADIO II	> 6.35 mm (< 53.0 D)	> 5.15 mm	> 400 um	< 20/40 (< 0.5)	-, +, ++
ESTADIO III	> 6.15 mm (< 55.0 D)	> 4.95 mm	> 300 um	< 20/100 (< 0.2)	-, +, ++
ESTADIO IV	< 6.15 mm (> 55.0 D)	< 4.95 mm	≤ 300 um	< 20/400 (< 0.05)	-, +, ++

Tabla 5. Clasificación ABCD de QC disponible en la pantalla Topométrica /Queratocono del Pentacam

A diferencia de excluir la zona de 3,0 a 4,0 mm (como en el BAD-D) para normalizar la superficie de referencia, se empleó la zona de exclusión centrada en el punto más delgado, ya que este área representa más globalmente la región ectásica que un parámetro de punto único como la Kmax o la elevación máxima. Este nuevo sistema de clasificación / gradación tiene ventajas sobre la antigua clasificación de Amsler-Krumeich, ya que reconoce la importancia de la superficie corneal posterior. El sistema de clasificación "Belin ABCD" ha sido incorporado en la versión 6.08r16 del software OCULUS Pentacam como parte de la pantalla de clasificación Topométrica /Queratocono (Figura 46).

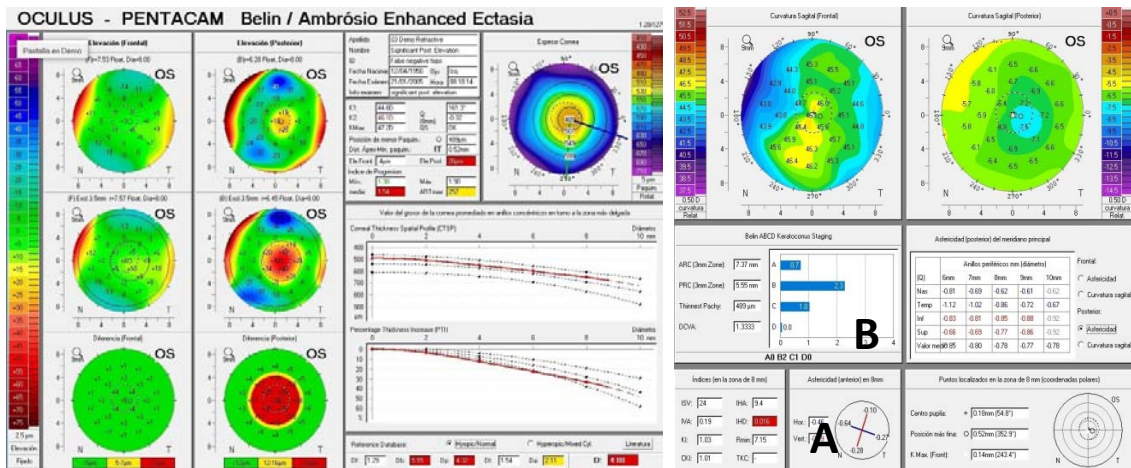


Figura 46. Comparación de la pantalla BAD (izquierda) que muestra la anomalía de la elevación posterior y de la pantalla Topométrica /Queratocono (derecha) que refleja tanto la clasificación clásica AK (A) como la nueva ABCD (B)

Una muestra de la aplicación del nuevo sistema de clasificación ABCD se muestra en las Figuras 46 y 47. La pantalla BAD muestra un queratocono subclínico con una "D" final de 4,0. El mapa topométrico adjunto muestra índices clásicos basados en la curvatura anterior siendo todos normales, a excepción del IHD, pero no lo clasifica como caso de QC. En la exploración biomicroscópica no había signos de cicatrices y la mejor AV de lejos corregida era de 1,0. El ARC y el PRC tomados de la zona de 3,0 mm centrados en el TP fueron 7,37 y 5,55 respectivamente. La clasificación "ABCD" (Tabla 5) para esta córnea sería A0 /B2 /C1 /D0.

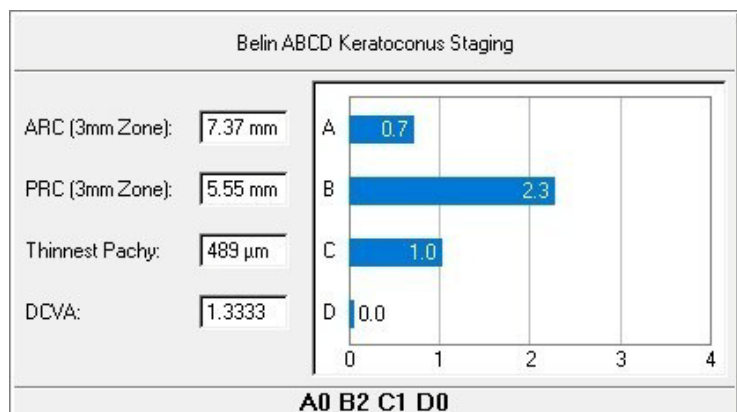


Figura 47. Detalle A0/B2/C1/D0

1.7.2.- CARACTERIZACIÓN DE LA BIOMECÁNICA CORNEAL

1.7.2.1.- INTRODUCCIÓN

La necesidad de una comprensión avanzada de las propiedades biomecánicas corneales, más allá de la topografía corneal, se puso de manifiesto con el número creciente de casos que aún desarrollaban ectasia a pesar de una topografía normal y ningún otro factor de riesgo aparente.²⁵⁶ Además, también existen casos con córneas irregulares susceptibles de exclusión de la cirugía basándose en las características de la superficie anterior que, sin embargo, tuvieron una cirugía LASIK sin complicaciones con resultados estables.⁴⁴⁸ Por lo tanto, la necesidad de aumentar tanto la sensibilidad como la especificidad se ha vuelto incuestionable cuando se considera el diagnóstico de ectasia y el cribaje de riesgo de ectasia antes de la Corrección de Visión con Láser (CVL).⁴⁴⁹

La progresión de la ectasia se produce debido a la descompensación biomecánica del estroma corneal, que se relaciona con la predisposición preoperatoria o el estado biomecánico de la córnea y con el impacto estructural del procedimiento quirúrgico. El impacto de la cirugía puede evaluarse utilizando parámetros tales como el lecho estromal residual (RSB) y el porcentaje de tejido alterado (PTA), descritos en el capítulo anterior.

La forma corneal es un determinante de la refracción ocular, pero está determinada por sus propiedades biomecánicas. La córnea necesita ser lo suficientemente blanda como para sobresalir a modo de semiesfera esférica, pero lo suficientemente rígida como para mantener su forma y resistir la PIO. Al mismo tiempo, el tejido necesita permanecer transparente, lo que requiere una interacción compleja entre los componentes de la matriz extracelular (MEC).⁴⁵⁰ Cambios mínimos en la forma de la córnea pueden inducir variaciones significativas en las propiedades ópticas del ojo. Varias enfermedades corneales ectásicas (ECE),⁴⁵¹ así como técnicas quirúrgicas con el objetivo de modificar la curvatura de la córnea para corregir los errores refractivos⁴⁵² pueden alterar la estructura corneal y generar cambios no sólo en las propiedades ópticas de la córnea, sino también en sus propiedades mecánicas.⁴⁵³ El desafío actual es caracterizar tales cambios y lograr una predicción de su evolución a lo largo del tiempo.

Más allá del análisis de la forma, se ha esperado una evaluación biomecánica clínica para mejorar la precisión total para identificar formas leves de ECE.²⁵⁶ De hecho, el concepto de fisiopatología de la ectasia propuesto recientemente por Roberts y Dupps es que se caracteriza por un debilitamiento focal en lugar de un debilitamiento global,³⁴⁶ confirmado posteriormente por Scarcelli et al.⁴⁵⁴ Se propuso además que la reducción física de las propiedades biomecánicas sería en realidad el inicio primario de la causa de la enfermedad ectásica, resultando en un adelgazamiento del tejido porque el área más débil tensiona más que las áreas más rígidas circundantes. Esta reducción focal del módulo tangente induce una mayor deformación bajo la misma

carga (PIO) con el tiempo, produciendo un adelgazamiento focal con estrés aumentado y consecuente aumento de la curvatura. El abombamiento de la córnea está asociado con la reducción focal del estrés como un mecanismo compensatorio, que proporciona un reordenamiento total del estrés. Esta reorganización induce un ciclo negativo de descompensación biomecánica propulsado por la discrepancia en las propiedades corneales.⁴⁵⁵

Una consecuencia de estos hallazgos es que podría ser posible identificar una córnea en riesgo en un estadio biomecánico antes de que los cambios secundarios resultantes en los perfiles de espesor y curvatura se vuelvan evidentes y la ectasia progrese.⁴⁵⁶ Por esta razón, ha estado aumentando el interés en el desarrollo de instrumentos para medir las propiedades biomecánicas *in vivo* de la córnea para ayudar al diagnóstico de la córnea en riesgo en esta etapa más temprana.

Sin embargo, hasta la introducción comercial del Analizador de Respuesta Ocular (ORA: *Ocular Response Analyzer*; Reichert Inc., Depew, NY) en 2005 en el Congreso de la *European Society of Cataract and Refractive Surgery* (Lisboa, Portugal), las evaluaciones biomecánicas de la córnea se limitaban a estudios *in vitro* de laboratorio y a modelos de elementos finitos corneales matemáticos virtuales. La introducción del ORA fue sumamente importante, ya que era la primera vez que podía medirse clínicamente la respuesta biomecánica de la córnea a una perturbación usando un soplo de aire para deformarla, como muestra la Figura 48. Desde entonces, se han publicado más de 250 artículos usando este dispositivo de aplanación bidireccional dinámica, término genérico que hace referencia a este dispositivo con fines de publicación. A través de estas investigaciones se ha aprendido mucho sobre el comportamiento biomecánico de la córnea. Sin embargo, se han perpetuado conceptos erróneos básicos que han oscurecido la interpretación de los resultados, incluido el deseo de caracterizar biomecánicamente la córnea con un único número que pudiera responder preguntas clínicas sobre la rigidez o la debilidad básica corneal.⁴⁵⁷

La medición e interpretación *in vivo* de la biomecánica corneal es extremadamente difícil debido a la complejidad del comportamiento biomecánico viscoelástico y el deseo de caracterizarla con un solo número es simplista y, en última instancia, poco realista. Un material con propiedades elásticas simples podría describirse con un solo número, el módulo elástico, definido por la pendiente de la curva tensión-deformación. En un material elástico, la fase de carga y descarga sigue la misma trayectoria. Cuanto mayor sea el módulo de elasticidad, mayor será la pendiente y más rígido será el material; es decir, se requiere una mayor fuerza para deformar un material más rígido. La córnea, sin embargo, no es un material elástico lineal, y varios conceptos biomecánicos importantes representan su complejidad biomecánica.⁴⁵⁷

La detección de formas leves o subclínicas de ECE ha alcanzado su punto más alto, ya que estos casos tienen un elevado riesgo de convertirse en ectasias

iatrogénicas progresivas (queratectasias) tras la realización de procedimientos para la CVL.³³¹ Además de la cirugía refractiva electiva, el aumento de la sensibilidad para identificar los casos leves de ectasia y monitorizar la progresión de la enfermedad se han vuelto sumamente importantes debido al cambio definitivo del paradigma del manejo de ECE, relacionado con la introducción de enfoques terapéuticos novedosos, como el crosslinking del colágeno, el implante de segmentos de anillos intraestromales y las ablaciones terapéuticas.⁴²⁷

Sin embargo, la relevancia de la biomecánica corneal para la cirugía refractiva va más allá de la prevención de la ectasia, ya que esta variable también tiene el potencial de mejorar los resultados del procedimiento quirúrgico, por no mencionar la capacidad de evaluar correctamente la PIO notablemente alterada por la propia cirugía.⁴⁰⁶ El número especial de enero de 2005 (Volumen 31, Número 1) sobre biomecánica corneal del *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, editado por la doctora Cynthia Roberts, introdujo el concepto de "personalización biomecánica" en la cirugía refractiva.⁴⁵⁸

Es importante señalar que el objetivo no es sólo identificar casos con ectasia leve, sino caracterizar cada córnea en términos de su riesgo o susceptibilidad a sufrir fracaso biomecánico y ectasia. Los criterios de selección estándar, basados en la topografía corneal y el CCT, tienen importantes limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad. Las nuevas tecnologías han demostrado ya el potencial para mejorar la sensibilidad y la especificidad para detectar el riesgo de ectasia. La combinación de la tomografía corneal y los parámetros biomecánicos aumentan la capacidad de detectar formas leves de ectasia. Sin embargo, todavía hay necesidad de estudios retrospectivos de casos y controles y, lo que es más importante, estudios prospectivos controlados que se están llevando a cabo.⁴⁰⁶

Predecir el comportamiento biomecánico de la córnea es esencial para comprender las consecuencias derivadas de la modificación de la geometría de la primera superficie corneal por medio de técnicas quirúrgicas refractivas o intervenciones no ablativas, como el crosslinking del colágeno corneal. Igualmente crucial para mejorar el diagnóstico y la gestión de las alteraciones de la córnea ectásica, como el QC, así como para comprender las alteraciones corneales inducidas por aumentos anormales de la PIO. Además de la cirugía refractiva y el QC, la evaluación de la biomecánica corneal es un factor a considerar en el manejo del glaucoma, ya que esta variable puede interferir significativamente en la medición de la PIO en la práctica clínica, lo que conduce a lecturas tonométricas incorrectas, especialmente tras la cirugía refractiva. Además, se ha sugerido que el análisis de la biomecánica corneal es un factor potencialmente relevante en la ortoqueratología, aunque no está claro el papel de las propiedades biomecánicas corneales en la predicción de la corrección alcanzable con esta opción de compensación refractiva.⁴⁵⁹

Por todas estas razones, el interés en la aplicación de las teorías biomecánicas a la córnea ha aumentado significativamente en los últimos años con el objetivo de

lograr una mejor comprensión del comportamiento corneal y mejorar la seguridad y efectividad de diferentes tratamientos oculares o técnicas refractivas.

La evaluación *in vivo* de los parámetros corneales es esencial para comprender su comportamiento frente a alteraciones físicas. Aunque se ha llevado a cabo un gran número de estudios con este objetivo, principalmente utilizando el ORA, es difícil extraer conclusiones generales consistentes. Esto confirma que una evaluación precisa del comportamiento corneal bajo estrés en la práctica clínica y el uso de los resultados para estimar algunas propiedades mecánicas de la córnea no es una tarea fácil.

Todavía hay un número limitado de técnicas desarrolladas y probadas para la caracterización de la biomecánica corneal y con potencial aplicabilidad en la práctica clínica. Hasta hace muy poco se disponía de dos dispositivos para caracterizar las propiedades biomecánicas de la córnea en un entorno clínico: el ORA, ya mencionado, y el Corvis ST (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania), basado en la medición de la deformación corneal utilizando la tecnología Scheimpflug. Ambos utilizan sus propios parámetros para la descripción de la biomecánica corneal, pero su relación con las propiedades mecánicas estándar no es conocida y no está relacionada con ningún modelo biomecánico específico. Por lo tanto, no hay uniformidad en la definición de algunos parámetros biomecánicos básicos para caracterizar las propiedades biomecánicas de la córnea y, por consiguiente, es difícil realizar análisis comparativos entre estudios que utilizan diferentes tecnologías.⁴⁵⁷

Existen otras técnicas con potencial aplicabilidad clínica que aún se están probando, como la interferometría electrónica de patrón de manchas, la elastografía ultrasónica, el análisis ultrasonográfico de alta frecuencia de los cambios corneales y la Microscopía Óptica Brillouin (Harvard Medical School, Boston, MA).⁴⁵⁴ Esta última es otra de las tecnologías prometedoras para la evaluación clínica de las propiedades biomecánicas del tejido corneal, ya que puede determinar las propiedades viscoelásticas dissociadas de la información estructural y de la presión aplicada. Esta técnica óptica es no invasiva y no implica una deformación estructural o mecánica de la córnea y, por tanto, es adecuada para su aplicación en entornos clínicos. Aunque ha sido empleado en numerosos estudios experimentales *ex vivo* ya ha empezado a ser probado en pacientes *in vivo*. Las características de su diseño hacen que el sistema de imagen sea sensible a la temperatura, la vibración y la alineación, factores controlados en un entorno de laboratorio, pero la transición a una herramienta clínica precisa y reproducible comercialmente disponible es un obstáculo que todavía no se ha superado.⁴⁶⁰

El desarrollo de nuevas teorías biomecánicas para las estructuras oculares es una nueva área de investigación en el campo de la optometría y la oftalmología. Los nuevos desarrollos en cirugía refractiva ocular y técnicas correctivas requieren métodos precisos de caracterización del comportamiento mecánico de la córnea. Este es un desafío que se debe lograr para generar modelos biomecánicos corneales *in vivo* más adecuados y para definir modelos predictivos apropiados del comportamiento

corneal. Estas herramientas permitirán al clínico predecir los resultados clínicos de los diferentes tratamientos oculares antes de su desempeño, permitiendo su optimización. Asimismo, estos modelos biomecánicos permitirán fórmulas predictivas más precisas para la corrección de la medición de la PIO considerando la contribución de la biomecánica corneal.⁴⁵⁹

1.7.2.2.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En la revisión bibliográfica realizada ya David Maurice en los años 50 junta los conocimientos histológicos y fisiológicos de la córnea con el desarrollo de modelos para el estudio de la tonometría y las aplicaciones de estas herramientas al estudio de situaciones patológicas de la córnea.⁴⁶¹

Los conocimientos de las características estructurales y fisiológicas de la córnea junto con el desarrollo de modelos para el estudio de la tonometría constituyen el origen de las bases biomecánicas de la córnea.^{461, 462} En 1978 los autores Foster y Yamamoto realizan un estudio donde cuestionan si la rigidez corneal se encuentra disminuida en el QC.⁴⁶³

A principios de los 80 se publica un trabajo que discute las propiedades biomecánicas de la córnea normal y del QC, donde se concluye que una resistencia mecánica disminuida permite la protrusión del tejido.⁴⁶⁴

En los años 90, Gabriel Simón junto con JM Parrel describen la biomecánica en la queratotomía radial.⁴⁶⁵ En esta misma década fueron realizados los primeros trabajos en los que se presentaba el modelado numérico por elementos finitos de la córnea. Buzard⁴⁶⁶ y Bryant and McDonnell⁴⁶⁷ desarrollaron modelos bidimensionales axisimétricos, proponiendo su aplicación a la queratotomía radial. Pinsky y Datye utilizaron modelos tridimensionales para la simulación de cirugías refractivas, utilizando un modelo de comportamiento elástico lineal.⁴⁶⁸

Mencionado antes, el número especial de enero de 2005 del *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, editado por la doctora Cynthia Roberts, informaba de tres nuevas técnicas para investigar las propiedades biomecánicas de la córnea: Jaycock et al., basados en la Interferometría electrónica de patrones speckle; Luce, que medía la histéresis corneal mediante el ORA; y Grabner et al., que explicaban el comportamiento elástico corneal mediante un sistema de Imagen dinámica de la córnea.⁴⁵⁸

En 2007 Fabio Guarnieri, tras su estancia en el laboratorio del Dr. Pinsky, desarrolla trabajos sobre modelos biomecánicos y su aplicación a cirugía incisional, cirugía con láser excimer y cirugía aditiva con anillos intraestromales.⁴⁶⁹ En España, el grupo de mecánica estructural y moldeamiento de materiales de investigación en ingeniería de Aragón (Dra. Begoña Calvo) en colaboración con el Dr. Cristóbal Bescos llevan años trabajando en modelos biomecánicos aplicados a la cirugía refractiva.⁴⁷⁰

1.7.2.3.- MEDICIÓN DE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DE LA CÓRNEA

Ha habido un creciente interés en caracterizar las propiedades biomecánicas corneales de la córnea en la práctica clínica. Sin embargo, todavía hay un número limitado de técnicas desarrolladas y probadas para la caracterización de la biomecánica corneal y con potencial aplicabilidad en la práctica clínica. Actualmente disponemos de tres dispositivos para caracterizar las propiedades biomecánicas de la córnea en un entorno clínico y existen otras técnicas con potencial aplicabilidad clínica que aún se están probando. Todas serán descritas en este apartado.

1.7.2.3.1.- CARACTERIZACIÓN *IN VIVO* DE LA BIOMECÁNICA CORNEAL

1.7.2.3.1.1.-Tonometría de aplanación

Un enfoque clásico para obtener una estimación del módulo de elasticidad de la córnea humana es el algoritmo definido por Orssengo y Pye, sólo requiere la medición de la PIO mediante la técnica de aplanado de Goldmann y la medición del espesor corneal central (CCT).⁴⁷¹ Con este enfoque, la verdadera PIO y el módulo de elasticidad se determinan mediante las siguientes expresiones:

$$\text{PIO verdadera} = \text{PIO}_G / k_1$$

$$E = k_2 \times \text{PIO verdadera}$$

donde **PIO_G** es la PIO medida con el Tonómetro Goldmann, **E** es el módulo de elasticidad y **k₁** y **k₂** son factores de corrección que dependen del grosor de la córnea, el radio corneal anterior, el ratio de Poisson ($\nu = 0,49$) y el área de la córnea aplanada.

Estos autores encontraron que el módulo de elasticidad de la córnea humana en megapascuales (MPa) se relacionó con la verdadera PIO en mmHg mediante la expresión $E = 0,02291 \times \text{PIO}_{\text{verdadera}}$ para un espesor corneal de calibración de 0,52 mm.⁴⁷¹

1.7.2.3.1.2.- Tonometría de aplanación bidireccional

El Analizador de Respuesta Ocular (ORA), anteriormente mencionado, es un dispositivo para caracterizar la biomecánica corneal en el contexto clínico. También se presentó como un dispositivo con la capacidad de obtener una medición de la PIO menos dependiente del espesor corneal en comparación con los tonómetros de aplanación.

La base de este instrumento es el análisis del comportamiento corneal durante un proceso de aplanación bidireccional inducido por un soplo de aire. Específicamente, este dispositivo suministra al ojo un pulso de aire, que hace que la córnea se mueva hacia adentro, logrando un estado de aplanación o aplanamiento específico (P1).

Milisegundos después de la primera aplanación, la presión disminuye y la córnea pasa a través de un segundo estado de aplanado (P2), al regresar de la concavidad a su curvatura convexa normal (Figura 48). El sistema monitoriza el proceso completo y registra dos valores de presión independientes que se derivan de los procesos de aplanación hacia dentro y hacia fuera. Estas dos presiones no son las mismas debido a las propiedades viscoelásticas de la córnea.⁴⁷²

El ORA está compuesto por: un emisor de luz infrarroja, un detector de intensidad de luz, una bomba de aire accionada por solenoide y un transductor de presión dentro de la cámara de plasma. Cuando comienza la medición, la luz infrarroja brilla en la córnea y se controla la intensidad de la luz reflejada por el detector. Después de una alineación adecuada con el ápex de la córnea, la bomba de aire emite una corriente colimada de aire y la córnea comienza a aplanarse. Se requiere un aplanamiento corneal central de aproximadamente 3,0 mm de diámetro. Específicamente, la intensidad de la luz reflejada es máxima cuando este estado de aplanamiento se alcanza durante el aumento y la disminución de la presión de aire y, por lo tanto, los valores de presión asociados a ellos pueden ser fácilmente registrados. Los dos cambios de aplanación tienen lugar en aproximadamente 20 milisegundos, lo cual es un tiempo suficientemente corto para asegurar que ni el pulso ocular ni la posición de los ojos cambian durante el proceso de medición. Debe considerarse que la presión máxima de aire aplicada con este instrumento no es constante y depende de P1, un valor determinado tanto por la PIO verdadera como por la resistencia estructural de cada ojo.⁴⁷²

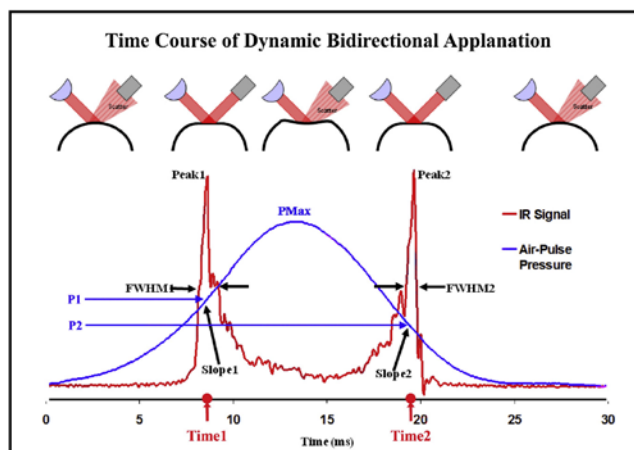


Figura 48. Diagrama de señal obtenido con el ORA en un ojo normal. La línea roja representa la señal de aplanamiento y la línea azul cambios de presión. Como se muestra, el dispositivo proyecta al ojo un pulso de aire, que hace que la córnea se mueva hacia adentro logrando un estado de aplanación específico (Presión 1). Milisegundos después del primer aplanamiento, la presión disminuye y la córnea pasa a través de un segundo estado de aplanado (Presión 2) al regresar de la concavidad a su curvatura convexa normal

La primera versión del ORA proporcionaba sólo dos parámetros biomecánicos asociados con el proceso de medición descrito anteriormente, a saber, la histéresis

corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF) .⁴⁷³ La CH se define como la diferencia entre las dos presiones (P1 y P2) registradas durante el proceso de medición. El CRF se calcula usando una ecuación lineal y está teóricamente relacionado con las propiedades elásticas de la córnea.⁴⁷² Específicamente, el CRF se deriva de la fórmula (P1-kP2), donde k es una constante. La constante k tiene un valor determinado a partir de un análisis empírico de la relación entre P1 y P2 y el CCT. Según simulaciones realizadas con un modelo viscoelástico para analizar el impacto del cambio de viscosidad y la elasticidad en la CH, esta última podría estar asociada con alta o baja elasticidad dependiendo de la viscosidad.⁴⁷⁴ Por lo tanto, no existe una relación directa entre la CH y el módulo de elasticidad, lo que sugiere que las conclusiones de los estudios que usan el ORA deben ser consideradas con cautela.⁴⁷⁴

En el ojo sano, la CH oscila entre $9,3 \pm 1,4$ y $11,4 \pm 1,5$ mmHg y el CRF entre $9,2 \pm 1,4$ y $11,9 \pm 1,5$ mmHg.⁴⁷³ Por lo tanto, existe una variabilidad significativa en la CH y el CRF entre individuos sanos normales que pueden ser influenciados por la variabilidad de la PIO en la misma población. A pesar de esta variabilidad, la CH y el CRF han sido sugeridos como potencialmente útiles para discriminar los ojos sanos de aquellos que sufren una patología, como la ectasia corneal o el glaucoma. Algunos autores han reportado valores de CH significativamente menores en diferentes tipos de ojos glaucomatosos que en ojos sanos.^{475, 476} Esta alteración biomecánica es especialmente útil para el diagnóstico precoz del glaucoma de tensión normal y también para la evaluación del riesgo de glaucoma en combinación con el grosor central de la córnea.⁴⁷⁵

En cuanto a la ectasia corneal, varios estudios han demostrado que la CH y el CRF están significativamente reducidos en ojos con QC en comparación con ojos sanos.^{415,453,477-480} A pesar de esto, se ha demostrado que la CH y el CRF son pobres para discriminar entre QC incipientes y córneas normales.⁴⁷⁹ Específicamente, la precisión predictiva global de la CH (corte de 9,64 mmHg, sensibilidad del 87%, especificidad del 65%, prueba de precisión del 74,83%) y el CRF (corte de 9,6 mmHg; sensibilidad del 90,5%, especificidad del 66%, precisión de la prueba del 76,97%) es deficiente para detectar QC incipiente.⁴⁷⁹ Asimismo, la precisión predictiva general de la CH (corte, 8,95 mmHg, especificidad, 23,8%, precisión de la prueba, 44,30%) y el CRF (corte, 7,4 mmHg, sensibilidad, 28,3%, especificidad, 40,5%, exactitud de la prueba, 34,12%) se encontraron en la discriminación entre el QC y los ojos normales que presentaban córneas delgadas. Debe ser también mencionado que Galletti, Pfortner y Bonthoux demostraron que el CRF era mejor que la CH en la detección del QC una vez considerado el efecto del CCT en las mediciones biomecánicas.⁴⁷⁷

Además del glaucoma y la ectasia corneal, la CH y el CRF se reducen significativamente en otras afecciones patológicas, como la diabetes,^{88,89} la distrofia endotelial de Fuchs⁴⁸¹ o el lupus eritematoso sistémico,⁴⁸² así como tras la cirugía refractiva con láser excimer.^{453, 483}

Además de la histéresis corneal y el factor de resistencia corneal, el ORA proporciona otras mediciones, como la PIO de Goldman (IOPG), calculada como el valor medio estandarizado de P1 y P2; y la PIO compensada cornealmente (PIOcc), medida de PIO teóricamente menos afectada por las propiedades corneales, como el CCT, debido al uso de un algoritmo propio para su cálculo.

En 2011, el análisis de los resultados proporcionados por el ORA se implementó con el análisis de la curva de la señal de respuesta. Touboul et al.⁴⁷⁸ desarrollaron nuevos parámetros basados en este análisis, tales como el retardo inducido por amortiguación, la amplitud del primer pico infrarrojo (Pico 1) y su tiempo correspondiente (tiempo 1) o la amplitud máxima de la curva de presión (Pmax) representada por la línea azul en la Figura 48, sugeridos como útiles para la detección de QC. Asimismo, Mikielewicz et al.⁴⁸⁴ evaluaron 42 parámetros derivados de la curva de respuesta a la aplanación en un grupo de ojos normales y queratocónicos. Wolffsohn y colaboradores encontraron que la velocidad de la deformación cóncava corneal después de la aplanación era más rápida con el aumento de la severidad del QC. Además, los niveles de presión de aire en el aplanamiento interior y exterior y el nivel máximo de presión de aire son significativamente más bajos y más cortos en el tiempo en los ojos afectados de QC frustro que en ojos normales, mientras que la forma de la señal infrarroja es más variable.⁴⁸⁵

Sin embargo, aunque la CH y el CRF tienen una precisión limitada en la detección de enfermedades ectásicas, se han utilizado diferentes enfoques para generar parámetros a partir de la señal de onda del ORA.⁴⁸⁶ La evaluación relacionada con la señal de onda del ORA para el diagnóstico de ectasia corneal se describió por primera vez en un informe de un caso de un paciente que desarrolló ectasia corneal unilateral tras cirugía LASIK.⁴⁸⁷ En este informe, la CH y el CRF fueron casi iguales en el ojo ectásico y el ojo no ectásico, pero hubo diferencias significativas entre ambos ojos en las señales del ORA, específicamente con una amplitud más baja de los picos de aplanación en el ojo ectásico. Curiosamente, fue sugerido para clasificar los parámetros del ORA como parámetros derivados de presión (CH y CRF) o variables de deformación corneal; estos últimos se derivan de la señal de onda.⁴⁸⁶

Los parámetros derivados de la señal de onda describen la deformación corneal a través de características de forma de onda específicas, como el ancho, el área del pico y la altura de los picos (señal durante los momentos de aplanamiento).⁴⁸⁶ Los datos de 226 córneas normales y 88 córneas queratocónicas de Brasil se combinaron con datos de Gatinel (Francia) y Hersh (USA) para el desarrollo del *Índice de Coincidencia de Queratocono* (KMI: *Keratoconus Match Index*), disponible en el software comercial *Reichert Generation II*. El KMI se desarrolló como una medición única para detectar QC y la *Probabilidad de Coincidencia de Queratocono* (KMP: *Keratoconus Match Probability*) se generó para especificar la similitud relativa con patrones desde la normalidad hasta la enfermedad ectásica grave.^{488, 489} Labiris y colaboradores analizaron la precisión diagnóstica del KMI y de la KMP en 50 ojos

sospechosos de QC comparados con 50 ojos normales (grupo control). La media KMI fue de 0,41 +/- 0,29 (DE) en el grupo de sospechosos de QC y 0,94 +/- 0,29 en el grupo control ($P < 0,001$). El 27,65% de los ojos del grupo control se clasificaron como QC y el 10,71% de los ojos sospechosos se clasificaron como normales, con una precisión predictiva del 94% (punto de corte: 0,72).⁴⁸⁹

Diferentes estudios confirman la reproducibilidad de las mediciones biomecánicas corneales proporcionadas por este dispositivo en el ojo normal. Sin embargo, hay una falta de evidencia científica sobre la reproducibilidad de la medición del ORA en el ojo patológico.⁴⁷³

1.7.2.3.1.3.- Analizador dinámico Scheimpflug Corvis ST

El Corvis ST, dispositivo de análisis de esta tesis, fue presentado por primera vez en la reunión de la *American Academy of Ophthalmology* (AAO) en 2010 como un novedoso sistema de tonometría de no contacto (NCT: *No Contact Tonometry*), cuyos primeros resultados clínicos fueron presentados en 2011 por Hon y Lam,⁴⁹⁰ que monitoriza la deformación corneal mediante una cámara Scheimpflug de alta velocidad (UHS: *Ultra High Speed*) con luz azul libre de UV de 455 nm, que cubre 8,5 mm horizontalmente de una sola rendija.⁴⁹¹ El sistema UHS captura 4300 fotogramas por segundo, resultando en 140 imágenes durante un pulso de 30 ms, lo que proporciona una visualización real y con un mayor detalle del proceso de deformación corneal durante la NCT. En contraste con el ORA, el soplo de aire que deforma la córnea es constante tanto en su presión máxima como en su perfil de presión, cada córnea experimenta la misma carga durante el mismo período de tiempo, facilitando así las comparaciones biomecánicas entre ojos.⁴⁵⁷ El soplo de aire se aplica concéntricamente en el ápex corneal (primer reflejo de Purkinje) mediante la liberación automática, siendo también posible la liberación manual.

El soplo de aire fuerza la córnea hacia adentro (fase entrante) a través de la primera aplanación (aplanación interna) hacia una fase de concavidad hasta que alcanza la máxima concavidad (Figura 49:5). Hay un período de oscilación antes de entrar en la fase saliente o de retorno. La córnea es sometida a una segunda aplanación (aplanación externa) antes de recuperar su forma natural. El tiempo y la presión correspondiente al soplo de aire se controlan durante la medición completa, por lo que la correlación del estado corneal y la presión del aire quedan identificadas (Figura 49).⁴⁹¹

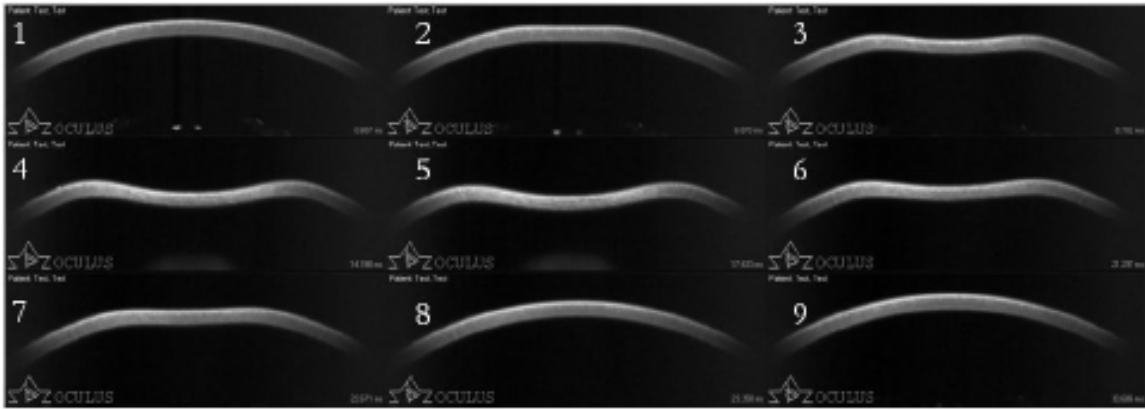


Figura 49. 1. Estado natural; 2. Instante de la primera aplanación.; 3 y 4. Fase de concavidad
5. Instante de máxima concavidad; 6. Período de oscilación; 7. Instante de la segunda aplanación;
8. Instante después de la segunda aplanación; 9. Vuelta al estado natural

El Corvis ST proporciona un conjunto de parámetros de deformación corneales basados en el análisis dinámico de la respuesta corneal durante el proceso de NCT (Figura 50, Tabla 6).^{457, 491} La cámara comienza a capturar imágenes que marcan el valor cero unos milisegundos antes del inicio del pulso de aire desde la bomba. A partir de estas primeras imágenes, tomadas antes del movimiento corneal, se obtienen el espesor y la curvatura. El espesor corneal se mide mediante la imagen horizontal de Scheimpflug. Esto permite el cálculo de la tasa de aumento del espesor corneal desde el ápex hacia los lados nasal y temporal. La caracterización del perfil del espesor permite el cálculo del espesor relacional de Ambrósio a través del meridiano horizontal (ARTh: *Ambrosio Relational Thickness horizontal*), que es una simplificación relativa de los cálculos de grosor relacional tomográfico también aportados por el Pentacam (ver punto 1.7.1.4.3 de esta tesis).⁴⁹²

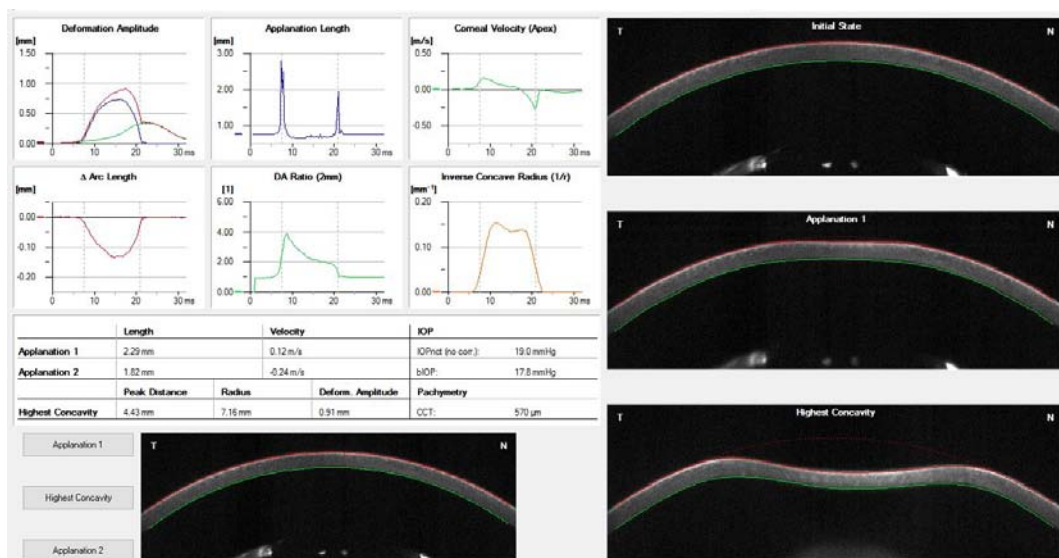


Figura 50. Presentación general del Corvis ST donde se muestran los diferentes parámetros de deformación corneales

Tiempo de la 1ª Aplanación	Tiempo del primer aplanamiento de la córnea durante el pulso de aire (en ms). El centro de la superficie corneal pasa de convexo a cóncavo.
Longitud de la 1ª Aplanación	Longitud de la córnea aplanada en el primer aplanamiento
Concavidad Máxima	Este punto de tiempo refleja el momento en que el ápex corneal ha alcanzado su desplazamiento vertical máximo
Tiempo de la 2ª Aplanación	Tiempo del segundo aplanamiento de la córnea durante el pulso de aire, desde el inicio hasta el segundo aplanamiento
Longitud de la 2ª Aplanación	Longitud de la córnea aplanada en el primer aplanamiento
Máxima Deformación	Medida (en mm) de la máxima deformación corneal durante el pulso de aire
Distancia entre Picos (Peak distance)	Longitud de la distancia entre los dos picos de la córnea en el momento de máxima deformación
Máxima Velocidad (in)	Máxima Velocidad durante la fase de entrada (en m/s)
Máxima Velocidad (out)	Máxima Velocidad durante la fase de salida (en m/s)
Radio de curvatura normal	Radio de curvatura de la córnea en su estado de reposo (en mm)
Radio de curvatura HC	Radio de curvatura de la córnea en el momento de máxima concavidad durante el pulso del aire (en mm)
Espesor Corneal	Medida del grosor corneal central (en μm)
PIO	Medida de la presión intraocular basada en la primera aplanación (en mmHg)

Tabla 6. Parámetros de deformación corneal proporcionados por el Corvis ST

La córnea se deforma hacia adentro debido a la influencia del pulso de aire. La aplanación de la córnea se define por la transición de una forma convexa a una cóncava en una zona de 0,5 mm de diámetro alrededor del ápex corneal.⁴⁹³ El momento del primer aplanamiento se puede determinar con gran precisión mediante la interpolación entre estructuras individuales, en un tiempo de aplanamiento reportado de 0,001 ms. Este tiempo interpolado se correlaciona con el valor de presión del pulso de aire que se mide dentro de la boquilla. Se usa un factor de calibración para calcular el valor de la PIO basado en la presión de aplanamiento que mejor se adapta a la tonometría de aplicación estándar de Goldman.⁴⁹¹ Se aplicó un método de elementos finitos y se validó clínicamente para la corrección de la PIO (PIO FEM) en base a datos que iban más allá del CCT y de la edad,⁴⁹⁴ que incluía la respuesta de deformación corneal.^{494, 495} Un método para permitir la medición de la PIO de manera independiente de la rigidez ocular. El nuevo método permite la estimación precisa de una PIO menos dependiente de las propiedades oculares y, por consiguiente, una PIO biomecánicamente corregida (bPIO). Este es un tema crítico; ya que tanto la córnea, como la esclera se tornan rígidas con el aumento de la bPIO, lo cual tiene una influencia sobre la respuesta a la deformación. Una esclera más rígida limitará la deformación corneal máxima debido a que genera una mayor resistencia al desplazamiento de fluido.⁴⁹⁶

A medida que la córnea empieza a desplazarse hacia atrás, se inicia simultáneamente el movimiento del ojo completo también hacia atrás. Los **parámetros de respuesta dinámica de la córnea** (DRC: *Dynamic response of the*

Cornea) que incluyen el movimiento del ojo completo se describen como parámetros de “deformación” y, aquellos para los cuales se elimina el movimiento del ojo completo, se describen como parámetros de “deflexión”, como ilustra la Figura 51, junto con algunos parámetros DRC.

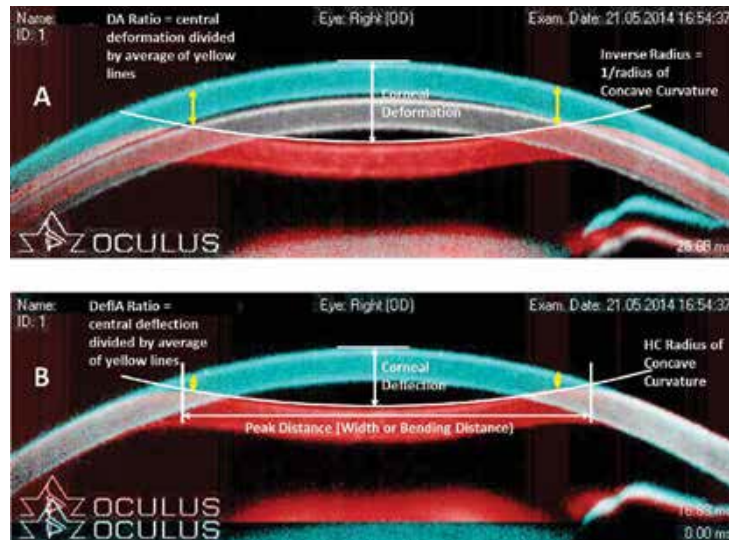


Figura 51. Cuadros superpuestos extraídos de un examen, mostrando A: Córnea en la fase de pre-deformación (en azul), en la máxima deflexión corneal (en rojo) y en el punto de máximo movimiento ocular completo (en blanco); y B: Corrección para el movimiento ocular completo alineando todas las imágenes corneales en la periferia con las de la pre-deformación.

La **longitud de aplanamiento** es la línea que describe la parte aplanada de la córnea, definida como si tuviera una pendiente constante (Figura 52: 1). La misma medida es aplicada para el segundo momento de aplanamiento corneal que ocurre durante la fase de salida (Figura 52: 4). La **velocidad corneal** es registrada en el ápex corneal a través de la medición y también determinada en ambos tiempos de aplanamiento.^{491, 493}

Los parámetros de deformación que aporta el Corvis ST incluyen el análisis de lo que ocurre en el momento de **máxima concavidad** (HC). La **amplitud de deformación** (DA: *Deformation Amplitud*) se refiere al movimiento del ápex corneal en la dirección antero-posterior y se determina como el mayor desplazamiento del ápex en el momento HC (Figura 52: 3). Durante la medición, hay un ligero pero significativo movimiento de todo el ojo. A medida que la córnea se deforma y se acerca al máximo desplazamiento, todo el ojo muestra un movimiento lineal lento en la dirección antero-posterior. Típicamente, cuando la córnea alcanza el desplazamiento máximo, todo el movimiento del ojo se vuelve más pronunciado y de naturaleza no lineal, ya que la presión de la descarga de aire continúa aumentando a un máximo constante. La amplitud de deformación es, de hecho, la suma de la amplitud de deflexión corneal real y de todo el movimiento del ojo. Los bordes nasal y temporal que están a 4,0 mm de distancia del ápex corneal se utilizan para rastrear todo el movimiento del ojo, que

se puede visualizar en el video de deformación de la córnea, especialmente cerca del final del soplo de aire, donde la deflexión corneal ya se ha recuperado.^{457, 491, 493}

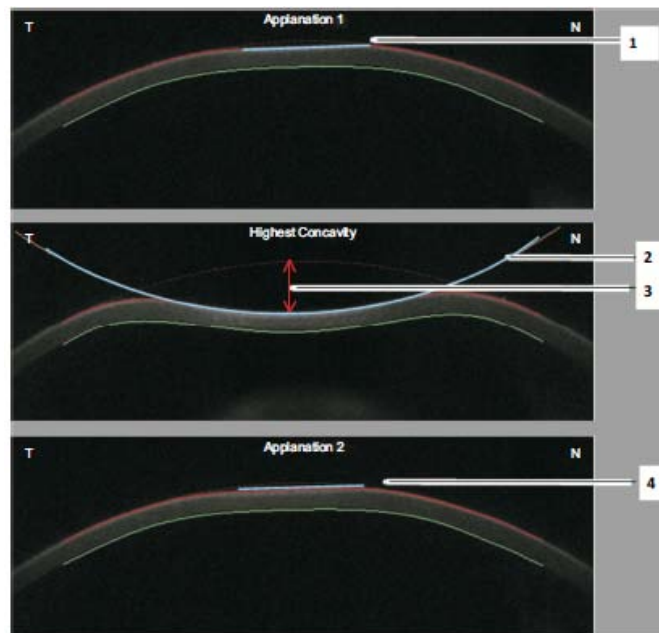


Figura 52. Imágenes de Scheimpflug que representan los momentos de la primera aplanación (arriba), la máxima concavidad (medio) y la segunda aplanación (abajo). Los números 1 y 4 son las longitudes de aplanamiento en las fases entrante y saliente, respectivamente. El número 2 representa el radio de curvatura en la máxima concavidad o radio cóncavo inverso. El número 3 representa la amplitud de deformación en el momento de máxima concavidad

Además, el radio de curvatura en el punto de máxima concavidad o **radio cóncavo inverso** se calcula en base a un ajuste parabólico y se traza en función del tiempo (Figuras 52: 2).^{457, 491, 493} La distancia entre picos (*Peak distance*) o **distancia máxima** describe la distancia entre los dos puntos más altos de la sección transversal temporal-nasal de la córnea en el momento de HC (Figura 53) y esta no es igual que la longitud de deflexión.^{457, 493} Un parámetro designado por la amplitud de deformación se calcula como el ratio entre la deformación del vértice y la amplitud media de deformación a 2,0 mm del vértice: el **ratio DA 2 mm**.⁴⁹³ Se espera que tenga una correlación débil con la PIO. La **longitud de arco delta** describe el cambio de la longitud de arco durante el momento de HC desde el estado inicial, en una zona definida de 7,0 mm. Este parámetro se calcula a 3,5 mm desde el vértice a ambos lados en la dirección horizontal.⁴⁹³ Los cambios en el tiempo de dicho parámetro también se calculan.

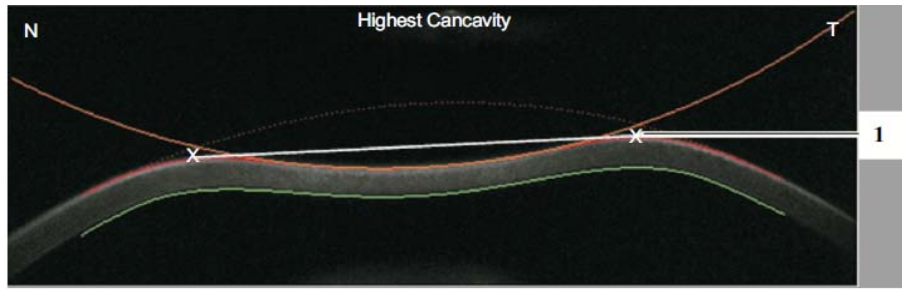


Figura 53. Esquema demostrativo del parámetro de distancia máxima. Describe la distancia entre los dos puntos más altos de la córnea en el momento de máxima concavidad (1)

Con el objetivo de desarrollar un parámetro clínico simple que se correlacione con la rigidez, se midieron experimentalmente los perfiles de velocidad espacial y temporal del pulso de aire utilizando anemometría de hilo caliente. La velocidad medida es convertida en presión y permite determinar la presión de aire (AP: *Air Pressure*) en el momento y posición de la primera aplanación para cada una de las pruebas. La presión de aire ajustada (adjAP1) menos la bPIO representa la presión resultante (Pr) o carga/presión sobre la córnea en A1. Al dividir Pr por el desplazamiento corneal, obtenemos un **parámetro de rigidez corneal (SP: Stiffness Parameter)**. El parámetro de rigidez que se encuentra más cercanamente relacionado con las propiedades de la córnea se determina utilizando el desplazamiento del ápex desde el estado de reposo hasta el primer aplanamiento, el **SP-A1**. Este valor ha sido clínicamente comprobado como útil en la valoración de QC con la más alta sensibilidad y especificidad de cada uno de los valores del parámetro. Adicionalmente, SP-A1 ha mostrado una diferencia significativa después de la corrección de visión con láser en múltiples conjuntos de datos (no publicados) y promete ser un fuerte indicador de las propiedades biomecánicas de la córnea.⁴⁹⁷

La relevancia como tonómetro de la evaluación dinámica mediante Scheimpflug se resumió en un vídeo realizado por Ramos y colaboradores (Scheimpflug Revelations, disponible en <https://www.youtube.com/watch?v=VQj1pVexW8c>) para diferentes situaciones clínicas. Faria-Correia y colaboradores describieron que la hipertensión ocular en la queratopatía estromal inducida por la presión se asociaba con una menor respuesta de deformación junto con el abombamiento y el engrosamiento de la córnea.⁴⁹⁸ Valbon et al. describieron la relación entre la respuesta biomecánica corneal con la edad en ojos sanos.⁴⁹⁹ En un estudio reciente de Ambrósio et al. el tiempo de HC (el tiempo desde el inicio hasta que se alcanza la HC) se correlacionaba significativamente con la edad.⁴⁸⁶

La utilidad del Corvis ST para la detección de ectasia se ha estudiado desde su dispositivo prototipo.^{114,500} Otros estudios que se centran en el diagnóstico de QC con el dispositivo Corvis ST también están disponibles en la literatura.⁵⁰¹⁻⁵⁰⁴ Uno de estos estudios, que incluía 52 ojos con QC y 52 ojos normales, comparó los parámetros de respuesta a la deformación corneal entre los grupos.⁵⁰³ En este estudio, la mayoría de

las variables biomecánicas (DA, velocidad máxima de entrada, velocidad máxima de salida y área máxima de deformación) fueron significativamente diferentes entre los grupos. En el análisis de la curva ROC, la velocidad máxima de entrada fue el mejor parámetro predictivo con un área bajo la curva de 0,79.⁵⁰³ Otro estudio describió que el parámetro de DA fue el mejor parámetro predictivo (área bajo la curva de 0,882), pero hubo una coincidencia entre las córneas con QC y las sanas.⁵⁰⁴

En un estudio de repetibilidad de las mediciones del Corvis ST, Hon y Lam encontraron que el parámetro corneal más repetible medido por este dispositivo era el CCT, seguido por la DA, el tiempo del primer aplanamiento (1st A-time) y la PIO.⁴⁹⁰

Además, se demostró que la DA y el tiempo del primer aplanamiento tienen una buena reproducibilidad entre sesiones. En un estudio que evaluó la repetibilidad intrasesión de los parámetros biomecánicos en 75 ojos de 75 voluntarios sanos, Nemeth et al. encontraron que el coeficiente de correlación (CCI) era 0,758 para la amplitud máxima en el punto de HC, 0,784 para el tiempo de la primera aplanación y menor de 0,6 para todos los otros parámetros biomecánicos proporcionados. De acuerdo con esta repetibilidad moderada, los autores recomiendan realizar mediciones múltiples y usar el valor promedio.⁵⁰⁵ Reznicek et al. demostraron que la obtención del CCT y la medición de la PIO con el Corvis ST revelan una buena repetibilidad y buena precisión en sujetos sanos y pacientes con hipertensión ocular y glaucoma en comparación con la PQT de ultrasonidos estandarizada o la tonometría de aplanación Goldman.¹³⁸

En 2014 se creó un grupo influyente internacional multicéntrico para el estudio del Corvis ST que involucraba a *The Eye Center, Humanitas Clinical and Research Center* (Milán, Italia), a *The Rio de Janeiro Corneal Tomography and Study Group del Instituto de Olhos Renato Ambrósio* (Rio de Janeiro, Brasil), y a *The Ohio State University* (Columbia, USA). El primer resultado de tal esfuerzo de colaboración fue desarrollar una pantalla completa para facilitar la comprensión de los parámetros de deformación corneal teniendo en cuenta la PIO, que también incluye una ecuación para la corrección de la misma, lo que reduce la dependencia de las mediciones de la PIO tanto por el espesor corneal como por la edad.⁴⁹⁴

Reporte de Valoración Vinciguerra y valores normalizados

El *Reporte de Valoración Vinciguerra* es una nueva pantalla del Corvis ST que busca reportar (en una sola interface) la comparación de valores normativos de exámenes importados, así como la inclusión de un índice para separar pacientes normales de aquellos con QC.

El estudio multicéntrico que apoyó la creación de los valores normativos incluyó 705 pacientes sanos inscritos, provenientes de 3 continentes, asegurando así la variabilidad gracias a diversos grupos étnicos.¹³⁹ El estudio demostró que la PIO y la PQT tienen una importante influencia en la métrica biomecánica de la córnea

proporcionada por Corvis ST y, por esta razón, la creación de los valores normalizados es de crucial importancia para juzgar la posible anormalidad de un examen seleccionado.

La Figura 54 muestra una imagen general de la Pantalla Vinciguerra, en donde se pueden visualizar a la vez cuatro de los parámetros de Respuesta Corneal Dinámica (seleccionados por el clínico). En la Figura 55 se muestra un ejemplo clínico del uso de valores normalizados del Reporte de Valoración Vinciguerra: la interface está diseñada con dos gráficas. La de la izquierda muestra el diagrama del parámetro de Respuesta Corneal Dinámica (en este caso Amplitud de la Deflexión) con los rangos normales para la bPIO del paciente en el examen evaluado. La tabla de la derecha muestra los resultados obtenidos en comparación con todo el rango normal de la bPIO. El perfil actual cabe dentro del rango promedio + 2 DE de los valores normalizados mostrados.⁴⁹³

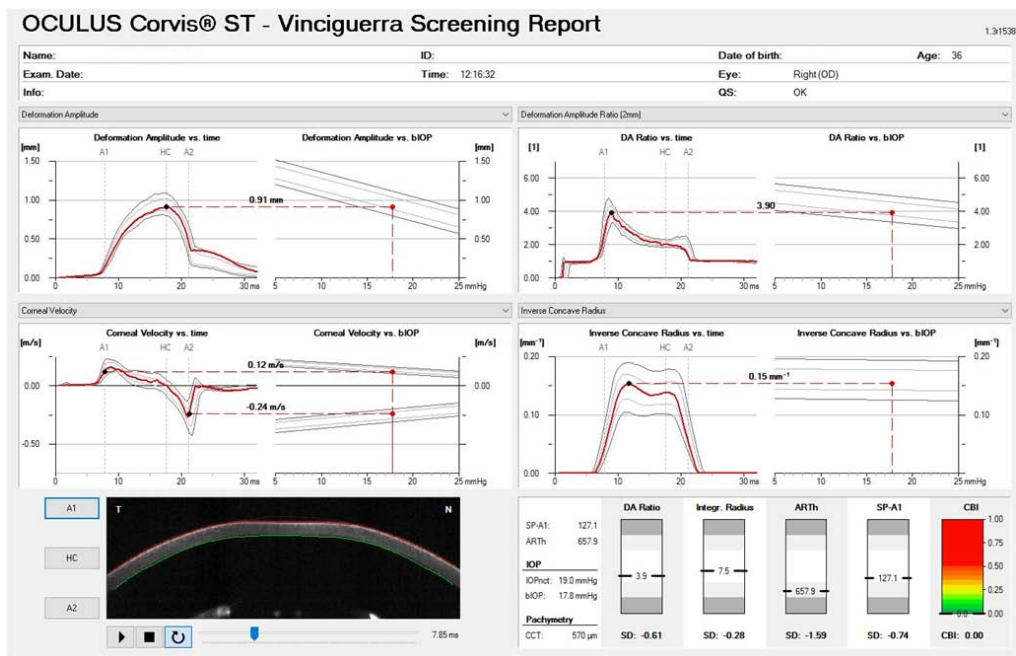


Figura 54. Imagen general del Reporte Vinciguerra. El clínico puede visualizar cuatro parámetros de Respuesta Corneal Dinámica y el video del proceso de deformación-recuperación de la córnea

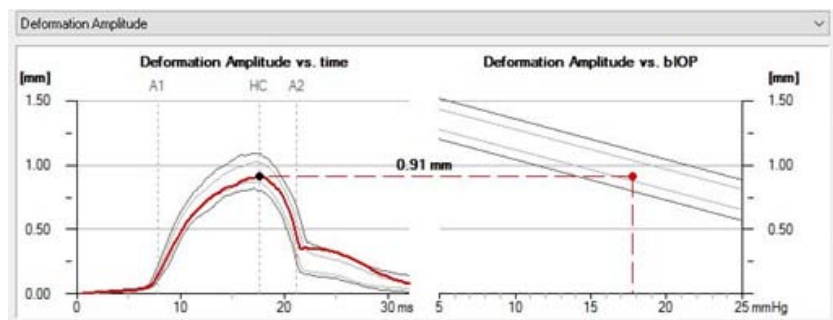


Figura 55. Rangos normales para la curva de Amplitud de Deflexión para bPIO específica de este paciente y el punto de máxima amplitud de deflexión vs. bPIO con un rango de + 2DE

Esta presentación también proporciona los valores absolutos y las desviaciones estándar del ARTh y del SP-A1. También muestra las desviaciones estándar para dos parámetros de DCR (Proporción DA y Radio integrado). Adicionalmente, el valor de la bPIO del paciente,⁴⁹⁴ es proporcionado junto con su CCT. Esta presentación puede ayudar en la evaluación de un examen anormal en donde el examen de un paciente con queratocono se extendería claramente más allá del promedio + 2 DE del rango del valor normalizado mostrado (Figura 56).

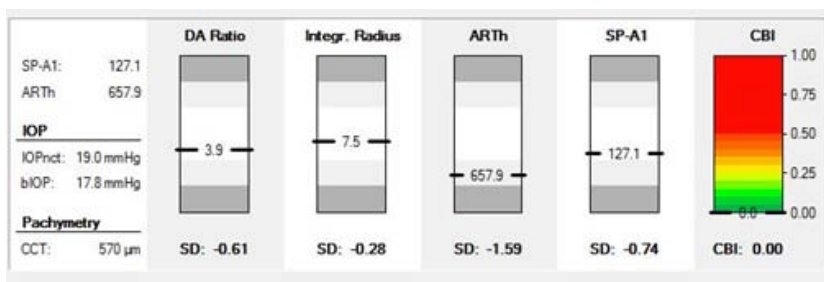


Figura 56. Trazado de las desviaciones estándar del promedio para dos Parámetros de Respuesta Corneal Dinámica, el Grosor Relacional de Ambrósio (ARTh) y el Parámetro de Rigidez durante el primer aplanamiento (SP-A1). También incluye el valor del CBI

Además, se desarrolló el **índice biomecánico corneal** (CBI: *Corvis Biomechanical Index*) calculado en base al análisis de regresión logística para maximizar la precisión en la detección de QC. Según lo descrito por Vinciguerra et al., el CBI se desarrolló utilizando análisis de regresión lineal para combinar parámetros de respuesta corneal dinámica y el ARTh, que condujo a una gran precisión para detectar QC clínico, al estudiar 180 pacientes con QC y 478 normales, donde el CBI tuvo un AUC de 0,977, con un 97,5% de especificidad y un 94,3% de sensibilidad.⁵⁰⁶

1.7.2.3.1.4.- Elastografía Ultrasónica

La velocidad de una onda superficial acústica que se desplaza paralela a la orientación de las fibras de colágeno en un material viscoelástico es una función de su rigidez. Considerando este principio y por medio de microscopía elastográfica, se pueden caracterizar las propiedades biomecánicas de la estructura corneal.⁵⁰⁷ Dupps y colaboradores establecieron que, aunque se necesitaba una definición precisa de la relación entre la velocidad de una onda superficial acústica y el módulo de elasticidad de la córnea, se podría obtener una primera aproximación en la córnea porcina suponiendo que la córnea era un material lineal, isotrópico y homogéneo, para la cual el módulo de elasticidad era el resultado del producto de densidad (ρ) y el cuadrado de la velocidad de onda (V^2).⁵⁰⁸ Considerando que la densidad de la córnea porcina es de

106 ± 5 kg/m³, el módulo de elasticidad aproximado de la córnea para una velocidad de onda superficial de 120 m/s era de alrededor de 15,3 MPa. Teniendo en cuenta la misma densidad corneal que la del ojo porcino, se ha realizado una estimación para las córneas humanas, obteniéndose un módulo de elasticidad de 6 MPa para una velocidad de onda de 80 metros por segundo. Además, Dupps y colaboradores desarrollaron un prototipo experimental para medir el tiempo de propagación de la onda sónica entre dos transductores posicionados sobre la superficie corneal. Con este prototipo, los autores encontraron que la repetibilidad de la medición en todas las regiones era de entre 2,2 y 8,1 %.⁵⁰⁸

Aunque esta tecnología haya sido incluida en la sección de caracterización biomecánica de la córnea *in vivo*, este sistema sólo se ha utilizado para analizar los cambios biomecánicos ocurridos después del crosslinking y tras la queratotomía en una muestra de córneas porcinas.⁵⁰⁸ Estudios futuros para confirmar la validez de esta tecnología en la caracterización de la biomecánica de la córnea humana son todavía necesarios y también para analizar su aplicabilidad clínica.⁴⁵⁹

Debe tenerse en cuenta que se consideran varias aproximaciones para obtener el módulo de elasticidad de la córnea con este método y los valores del módulo de elasticidad obtenido con la misma son considerablemente mayores que los obtenidos por otros autores usando otras tecnologías.⁵⁰⁹

He y Liu también describieron un método para estimar el módulo de Young en un modelo de ojo canino a partir de mediciones de impedancia acústica corneal que midieron usando dos métodos, la espectroscopia ultrasónica cuantitativa y el método de amplitud de reflexión. El estudio encontró una correlación potencialmente fuerte entre la impedancia acústica corneal y el módulo de Young a bajos niveles de deformación. Los autores sugirieron que si tal correlación también estaba presente en el ojo humano, la determinación no invasiva de la impedancia acústica de la córnea podría ser utilizada como un sustituto para el módulo de Young.⁵¹⁰

Estos resultados no pueden ser concluyentes debido a la aproximación que se hizo ya que la córnea no es un medio lineal, ni isotrópico ni homogéneo. Por lo tanto, se debería seguir investigando para poder usar este método en condiciones reales de la córnea y así obtener unas mediciones de la biomecánica corneal más aproximadas a la realidad. Además hay que tener en cuenta que esta técnica aún no ha sido empleada en humanos, sino en ojos de cadáver, por lo que aún requiere un mayor grado de desarrollo e investigación para verificar su potencial aplicación clínica.⁴⁵⁹

1.7.2.3.1.5.- Análisis ultrasonográfico de alta frecuencia de cambios corneales

La imagen convencional producida con ultrasonido de alta frecuencia se usa ahora en oftalmología para la detección de enfermedades y para realizar exámenes biométricos.⁵¹¹ Las imágenes de las ecografías por ultrasonido pueden proporcionar medidas *in vivo* antes, durante y después de la cirugía. Permiten la caracterización

anatómica de distintas estructuras del segmento anterior, pudiendo analizar incluso el espesor de distintas capas de la estructura corneal. La ultrasonografía también podría emplearse para analizar *in vivo* el nivel de deformación producida en una córnea en respuesta a una tensión específica.

La principal desventaja es que el procedimiento de medición es invasivo, requiriendo la inmersión del ojo en un medio de acoplamiento (solución salina). Sólo hay un informe sobre la caracterización de la biomecánica corneal que utiliza esta tecnología.

Hasta la fecha, sólo se ha reportado una experiencia para la caracterización de la biomecánica corneal mediante el análisis ultrasonográfico de los cambios de la córnea en respuesta a una tensión. Hollman et al.⁵¹² realizaron un estudio usando esta metodología en ojos de cerdo, a la que denominaron microscopía ultrasónica de elasticidad. En este experimento, los ojos se insertaban en gelatina dura inicialmente hasta el limbo para simular el recubrimiento orbital. La córnea se deformaba con una placa plana la cual tenía una pequeña ranura. El ojo se introducía en solución salina y, mediante un transductor, se aplicaba una fuerza controlada sobre la placa. La parte de la córnea que estaba en contacto con la placa se deformaba hacia dentro al recibir la fuerza, mientras que la parte que estaba colocada en la pequeña ranura sobresalía hacia fuera. Se tomaron imágenes antes y después de la deformación de forma individualizada de todas las capas de la córnea. En base a los datos obtenidos y acorde a una simulación de elementos finitos se deducían unas medidas mecánicas directas. En concreto, se empleó un algoritmo específico empleado para el análisis de la distribución de la elasticidad en grandes muestras de tejido.⁵¹² Esta técnica permite hacer medidas casi directas de la elasticidad y está ampliamente aceptada.⁵¹³

Estos autores demostraron que se podían obtener imágenes en alta resolución de la córnea de cerdo y que se podía además, con un modelo de elementos finitos, predecir valores de elasticidad conforme a las deformaciones caracterizadas con ultrasonografía. Conforme a esto, se podía obtener un mapa de la elasticidad del tejido a partir de la imagen de la deformación.

Está claro que la reconstrucción de la córnea, que es un tejido multicapas único, es mucho más complejo y actualmente se continua investigando sobre ello. Es necesario el poder validar este método *in vivo* con ojos humanos, teniendo en cuenta la limitación que supone el sumergir el ojo en solución salina, lo cual convierte a la técnica es un procedimiento relativamente invasivo.

1.7.2.3.1.6.- Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La OCT (*Optical Coherence Tomography*) es una técnica desarrollada para la obtención de imágenes transversales no invasivas en sistemas biológicos. Utiliza un interferómetro de baja coherencia para producir una imagen multidimensional en sección transversal de la dispersión óptica de las microestructuras internas de los

tejidos de una manera análoga a la obtención de imágenes por ultrasonidos por pulsos de eco.⁵¹⁴ Esta tecnología ha sido utilizada por algunos autores para obtener un análisis de los cambios en la córnea después de aplicar fuerzas específicas y derivar algunos parámetros biomecánicos.

Dorrnsoro y colaboradores combinaron la tecnología OCT con un tonómetro de aire en una configuración no colineal para obtener una imagen de la deformación corneal sobre las secciones transversales corneales completas, así como para obtener mediciones a alta velocidad de la evolución temporal del ápex corneal. La técnica se ensayó *in vivo* e *in vitro*.⁵¹⁵

Alonso-Caneiro y colaboradores utilizaron una OCT de fuente de barrido de alta velocidad (ssOCT: *Swept Source Optical Coherence Tomography*) combinada con una cámara adaptada de un tonómetro de no contacto de pulso de aire. Durante el corto período de tiempo que tiene lugar la deformación, el ssOCT adquiere múltiples escaneos-A en el tiempo (M-scan) en el centro del chorro de aire, permitiendo la observación de la dinámica de las superficies anterior y posterior corneales así como de la superficie anterior del cristalino. El análisis del M-scan proporciona información sobre el comportamiento biomecánico del segmento anterior durante la aplanación causada por el sople de aire. Los resultados son alentadores, pero los estudios futuros que confirman estos resultados son todavía necesarios.⁵¹⁶

1.7.2.3.1.7.- Microscopía de Brillouin

La microscopía óptica Brillouin es otra tecnología propuesta para medir la biomecánica corneal *in vivo* a través del análisis de la dispersión de la luz.^{509, 517} La dispersión lumínica de Brillouin surge de la interacción de la luz incidente con las fluctuaciones termodinámicas propagadoras, también conocidas como fonones acústicos, en el tejido corneal.⁵¹⁷ Un fonón es la unidad de vibración de la estructura reticular que forma un material. En este concepto, los fotones ganan o pierden energía a partir de la interacción con los fonones y, este cambio (ganancia o pérdida), se corresponde con un cambio de frecuencia en el espectro Brillouin de la luz difusa.^{509, 517} Este cambio está relacionado con el módulo de elasticidad (M') del material, como se muestra en esta ecuación:

$$M' = 1/ 4\Omega^2\lambda^2 (\rho/n^2)$$

donde λ es la longitud de onda óptica en el aire, ρ es la densidad de masa y n es el índice de refracción. Se han mostrado algunas mediciones con ojos humanos en varios congresos científicos durante 2013 (Rajpal RK, *Phonon spectroscopy*, ESCRS 2013, 5-9 de octubre, Ámsterdam).

Aunque la difusión de Brillouin ha sido conocida desde los años 20 del pasado siglo hasta hace poco sólo eran posibles mediciones de un solo punto.⁵¹⁸ En 2008, Scarcelli et al. presentaron el primer sistema de escaneado que permitía medir la sección transversal de lentes intraoculares y cristalinos.⁵¹⁹

Esta tecnología dio lugar a nuevos conocimientos sobre la biomecánica corneal en las enfermedades ectásicas. La imagen de Brillouin mostró diferencias entre córneas sanas y con QC. Curiosamente, se revela que el debilitamiento mecánico se concentra principalmente en el área de la protrusión corneal. Fuera del área enferma, el cambio de Brillouin era comparable con el de las córneas sanas.⁴⁵⁴

Recientemente, esta técnica también se aplicó en estudios de laboratorio para evaluar el efecto del CXL corneal.^{368, 520} Scarcelli y colaboradores utilizaron imágenes de Brillouin para evaluar el cambio de frecuencia en las córneas porcinas tras CXL siguiendo varios protocolos diferentes, tanto manteniendo el epitelio (*epithelium-on*) como eliminándolo (*epithelium-off*). Esta tecnología se ha revelado como una interesante herramienta para cuantificar los cambios mecánicos inducidos por el procedimiento. En este estudio, la rigidez corneal de Brillouin aumentó significativamente ($P < 0,001$) en ambas modalidades de CXL. La técnica también fue sensible para identificar las diferencias en la cantidad de rigidez de la parte anterior a la parte posterior de la córnea y para detectar diferencias entre los protocolos de CXL.³⁶⁸

A pesar de los nuevos conocimientos asociados a la microscopía Brillouin, hay algunos inconvenientes y desafíos que limitan su aplicación como una herramienta clínica. Los cambios de intensidad y frecuencia de la luz Brillouin dispersada son pequeños. Debido a esta razón, el dispositivo necesita el uso de un láser de una sola frecuencia, con óptica de microscopía confocal de gran capacidad de recogida y un espectrofotómetro con detector ultrasensible. Estas características de diseño hacen que el sistema de imagen sea sensible a la temperatura, la vibración y la alineación. Aunque estos factores se controlan en un entorno de laboratorio, la transición a una herramienta clínica precisa y reproducible comercialmente disponible es un obstáculo que todavía no se ha superado.¹⁰⁶

1.7.2.3.1.8.- Otras técnicas

También se han desarrollado y propuesto otras técnicas de imagen como herramientas potencialmente válidas para caracterizar *in vivo* las propiedades biomecánicas de la córnea.⁵²¹ Algunos ejemplos son la *Imagen Corneal Dinámica* (DCI), que combina una sonda física para indentar la córnea central y un videotopógrafo que mide el cambio en la curvatura de la córnea a medida que ésta se curva.⁵²² Y la *Elastografía tomográfica de coherencia óptica*, técnica desarrollada para generar mapas bidimensionales *in vivo* de la deformación de la córnea.⁵²³ Debido a que la luz tiene menos impacto en el tejido corneal que el ultrasonido, las ondas elásticas de baja amplitud necesitan ser inducidas usando una fuente diferente. La investigación más reciente ha aplicado un micropulso de aire para la inducción de ondas elásticas de baja amplitud ($< 1 \mu\text{m}$). Los módulos elásticos determinados por elastografía de coherencia óptica se encuentran en el intervalo de 60 kPa para las muestras de córnea porcina sin tratar.⁵²⁴

1.7.2.3.2.- CARACTERIZACIÓN EX VIVO DE LA BIOMECÁNICA CORNEAL

Estos métodos implican aislar la córnea *ex vivo* y forzarla en un entorno de estrés controlado y de humedad constante. La ventaja es que el tejido puede someterse a diferentes patrones de carga, tales como pruebas de equilibrio de estrés y dinámico-viscoelástico, que proporcionan un espectro de propiedades mecánicas de la córnea; sin embargo, la orientación primitiva de las fibrillas puede alterarse si se utilizan tiras en lugar de córneas intactas y la hidratación necesita ser controlada para que coincida con las condiciones *in vivo*. De hecho, a pesar de usar córneas intactas, las condiciones *in vivo* no pueden reproducirse completamente.⁴⁵⁹

1.7.2.3.2.1.- Interferometría electrónica de moteado o Speckle

La interferometría holográfica muestra cambios en la distribución y espaciamiento de las franjas interferómicas bajo tensión.⁵²⁵ A pesar de su potencial utilidad para el contexto clínico, esta técnica tiene limitaciones prácticas significativas, como el alto nivel de irradiación requerido al que debe someterse a la córnea para obtener imágenes nítidas, lo cual está cerca de la exposición máxima permisible para imágenes de seguridad láser o de la gran malla de datos obtenida a través de la córnea, lo que requeriría complicados y largos análisis manuales o computacionales. Por estas razones, se ha propuesto un enfoque interferométrico alternativo para la caracterización biomecánica de la córnea, a saber, la metrología óptica sin contacto, no destructiva, de campo completo de la interferometría electrónica de patrones de moteado (ESPI: *Electronic Speckle Pattern Interferometry*).⁵²⁶ Una ventaja de esta técnica es que la ESPI no requiere grabación fotográfica de un holograma, lo que simplifica el procedimiento de medición. De hecho, la rápida medición a tiempo real del desplazamiento superficial puede obtenerse mediante un sensor de vídeo a 25 Hz. Debe considerarse que las técnicas de interferometría holográfica y ESPI son igualmente sensibles a las deformaciones, en cuanto a la longitud de onda de la luz utilizada en la medición se refiere. Por lo tanto, la ESPI tiene la capacidad de monitorizar los cambios en el tejido biológico bajo estrés de una manera no destructiva con precisión sub-micrón. Por esta razón, se ha sugerido que es apropiado para caracterizar la biomecánica corneal, con el potencial de convertirse en un dispositivo clínico en tiempo real.⁵²⁶

La ESPI se basa en la visualización de un patrón de radiación óptica (normalmente láseres) reflejada desde la superficie de un material. Este patrón se conoce como moteado láser, que es un patrón granular aleatorio de luz que se ve cuando una superficie ópticamente rugosa es iluminada por un láser. Este patrón granular tiene una distribución de intensidad aleatoria y su tamaño está determinado por el límite de resolución de los sistemas de formación de imágenes, siendo inversamente proporcional al tamaño de abertura de la lente de formación de imágenes. Para obtener información útil para la práctica clínica, se añade un haz láser

de referencia al patrón de moteado recibido desde la superficie del material analizado, formando un interferograma (Figura 57, izquierda), que puede almacenarse electrónicamente y substraherse de cada subsiguiente interferograma obtenido por la cámara. Si se produce un desplazamiento del objeto analizado, se producirán patrones de franja que describen los contornos de desplazamiento del movimiento relativo de la superficie objetivo (Figura 57, derecha). Un área con una mayor densidad de franjas indica una tasa de desplazamiento más alta que una zona con una menor densidad marginal. El uso de algoritmos adecuados permite la conversión de la información marginal en una descripción completa del desplazamiento superficial. El procesamiento posterior de los datos de desplazamiento, combinado con el conocimiento de los mecanismos de carga, permitirá determinar experimentalmente los módulos fundamentales de ingeniería, como el módulo de Young y la intensidad de la deformación.⁵²⁶

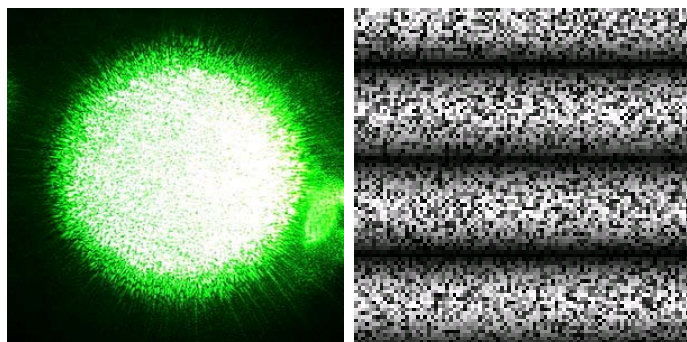


Figura 57. Imagen tomada por una cámara digital del moteado producido por un puntero láser verde. Franjas producidas por el dispositivo ESPI

Los estudios de biomecánica corneal realizados con esta tecnología han sido realizados con ojos de vaca o de oveja.^{527, 528} No se ha reportado la utilización de la ESPI para medir las propiedades biomecánicas de la córnea humana. Todos estos estudios preliminares muestran que esta técnica puede ser válida para el estudio de la deformación corneal bajo estrés, con algunas ventajas sobre otros procedimientos descritos para determinar las propiedades biomecánicas de la córnea. No se necesita contacto con la superficie del material investigado y las mediciones se realizan simultáneamente en una gran área, con la capacidad de caracterizar las propiedades biomecánicas de toda la córnea. Además, la ESPI permite al examinador realizar mediciones en tiempo real y detectar desplazamientos de tan sólo 0,01 μm .

1.7.2.3.2.2.- Extensiometría

La extensiometría de tensión-deformación es el método *gold standard* en la ingeniería para medir las propiedades mecánicas macroscópicas dentro de un entorno normalizado. Las muestras de tejidos de longitud y anchura predefinidas se fijan en soportes. A continuación, se aplica una carga predefinida y se mide el desplazamiento

correspondiente. Para pruebas elásticas se aplica una carga que aumenta lentamente (diagrama tensión-deformación).⁵²⁹ Para pruebas viscoelásticas, se aplica una carga de un paso y se mantiene constante hasta el final de la prueba (prueba de relajación de esfuerzo), o se aplica un desplazamiento de un paso y se mantiene constante (prueba de fluencia).

Dado que este tipo de extensometría no puede aplicarse *in vivo* ni *ex vivo* en ojos intactos, se han propuesto modificaciones del procedimiento de ensayo. Para las mediciones *ex vivo*, se realizaron pruebas en botones corneales y en ojos inflados, donde se registraron el desplazamiento de las gotas de mercurio, de copos de grafito, del ápex corneal o cambios de curvatura.^{530, 531} Para las mediciones *in vivo*, Pallikaris et al. desarrollaron un protocolo en el que se inflaba el ojo completo durante la cirugía registrando el correspondiente aumento de la PIO para determinar la rigidez ocular.⁵³² Lam et al. utilizaron un cilindro de superficie plana para realizar mediciones de indentación y así valorar la rigidez corneal estimando el desplazamiento hacia adentro.⁵³³ Un problema inherente a las mediciones globales del globo ocular es que la deformación corneal no puede separarse de la deformación escleral y la rigidez corneal macroscópica promedio sólo se puede estimar aproximadamente.

1.7.2.3.2.3.- Absorción Enzimática

Aunque no es una medida directa de la rigidez corneal, las enzimas que degradan la MEC afectan las propiedades biomecánicas. Por lo tanto, la velocidad de absorción de una muestra corneal se puede utilizar para inferir la etapa original de CXL y estimar la rigidez corneal. Dependiendo de la enzima, ciertos enlaces químicos se degradarán más eficientemente que otros. La pepsina es una enzima bastante inespecífica y degrada muchos componentes de la MEC por igual, lo que a menudo la convierte en la enzima de elección para la digestión corneal.^{534, 535} Otras enzimas que se han aplicado en este contexto son las colagenasas y la tripsina. Aunque el uso de la absorción enzimática selectiva permitiría el estudio del impacto de ciertos componentes de la MEC sobre las propiedades biomecánicas resultantes, estos estudios aún están pendientes de validación.⁵³⁵

1.7.2.3.2.4.- Interferometría de patrón de corte radial

Esta técnica interferométrica utiliza dos imágenes que contienen información sobre la topografía de la localización de la superficie, que cambia a medida que la presión aplicada se altera.⁵³⁶ La ampliación diferencial entre ellas permite un análisis matemático para detectar cambios en la deformación radial. Se ha utilizado para demostrar que el CXL corneal con riboflavina y UVA aumentaba la rigidez de las córneas cultivadas en un factor de más de cuatro.⁵³⁶

1.7.2.3.3.- MODELOS EXPERIMENTALES DESARROLLADOS PARA EL ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO BIOMECÁNICO

Los últimos avances tecnológicos han permitido el desarrollo de potentes equipos informáticos que han favorecido el desarrollo y la resolución de complejos problemas matemáticos que presentaban una alta exigencia computacional.

Este nuevo escenario del modelado geométrico y biomecánico adquiere una posición relevante en el ámbito de la medicina, ya que estos modelos van a permitir definir la respuesta de los tejidos sanos y/o patológicos ante determinadas situaciones naturales y/o correctivas (cirugías) y, de esta forma, optar por la solución más efectiva.⁴⁵⁹

Los campos de aplicación de los modelos en medicina son amplios y variados. En oftalmología los nuevos modelos se presentan como una clara oportunidad de conocer el comportamiento de la córnea en base a la compleja arquitectura de tejidos que presenta.

El objetivo de los modelos biomecánicos es describir la respuesta de un material biológico a las cargas aplicadas por medio de una expresión matemática, con la capacidad de proporcionar una predicción del comportamiento corneal frente a alteraciones teóricas potenciales. Para tal fin, es necesario conocer diferentes parámetros biológicos que caracterizan los materiales analizados, que pueden medirse mediante algunas de las técnicas anteriormente mencionadas. Después de la introducción de estos datos registrados, se deben aplicar modelos computacionales para su procesamiento. Clásicamente se aplican dos tipos diferentes de modelos computacionales: modelos analíticos simples y modelos complejos de elementos finitos (FE: *Finite Elements*) (Figura 58).⁴⁵⁹

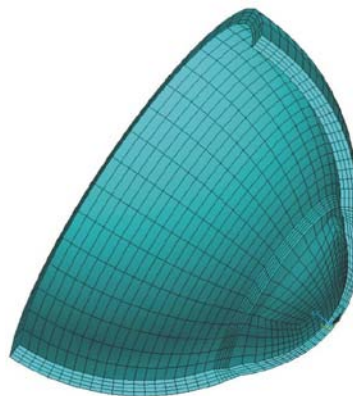


Figura 58. Modelado Biomecánico de una córnea sana mediante Elementos Finitos

1.7.2.3.3.1.- Modelos analíticos

Los modelos analíticos son modelos matemáticos que tienen una solución de forma cerrada; la solución a las ecuaciones utilizadas para describir los cambios en un

sistema puede expresarse como una función analítica matemática. La práctica científica implica la construcción, validación y aplicación de modelos científicos y un enfoque analítico implica el desarrollo de hipótesis y teorías, con el posterior esfuerzo de validación dentro del espacio del modelo científico. La aplicación de los resultados del modelo en el mundo real puede apoyar o rechazar las teorías propuestas. Es importante que el entorno creado alrededor de un modelo proporcione una experiencia interactiva que sea valiosa para el uso práctico. En el contexto de la ciencia médica, especialmente en el campo de la cirugía ocular, existen diferentes tipos de modelos analíticos que ayudan al clínico a tomar decisiones. Estos sistemas utilizan estrategias de inferencia para aplicar el conocimiento a los datos disponibles (que a menudo son ruidosos e incompletos) a través del razonamiento heurístico (técnicas basadas en la experiencia para la resolución de problemas, el aprendizaje y el descubrimiento que dan una solución que no se garantiza como óptima).⁵³⁷ Como con todos los sistemas expertos, el diseño de sistemas de diagnóstico médico plantea cuestiones esenciales: ¿cómo encontrar una representación adecuada de los datos observados?; ¿cómo definir una representación adecuada del conocimiento del dominio médico en el que el sistema debería trabajar?; ¿cómo obtener mediciones que puedan validar una hipótesis diagnóstica? Y ¿cómo manejar la inexactitud y la incertidumbre de los datos observados?

Ljubimova et al.⁵³⁸ y Burd et al.⁵³⁹ adoptaron un análisis estático axisimétrico no lineal, suponiendo que el ojo es un cuerpo de revolución, descartando la gravedad y aplicando una axisimetría perpendicular al eje óptico. Sus estudios se centraron en la comprensión del proceso de acomodación.^{538, 539} Otros estudios han considerado un modelo esférico linealmente elástico de capa fina para el análisis corneal, suponiendo que la armazón es simétrico alrededor de un eje central y que el módulo de elasticidad es el mismo en todas las direcciones, como el realizado por Howland y colaboradores a principio de los 90.⁵⁴⁰

1.7.2.3.3.2.- Modelos de elementos finitos

En las últimas dos décadas el análisis mediante elementos finitos se ha mostrado como una posible herramienta para entender los factores biomecánicos que son críticos para las funciones fisiológicas del ojo humano y últimamente se ha usado para predecir los resultados de intervenciones quirúrgicas refractivas.^{76,541}

En general, un modelo de elementos finitos es un modelo asistido por ordenador que describe el comportamiento físico de una estructura y es capaz de predecir su respuesta a una fuerza externa (Figura 59). La estructura es dividida en un gran número de partes sencillas que son los llamados elementos, y el comportamiento de cada elemento se describe en un conjunto de ecuaciones de equilibrio que normalmente son presentadas en forma de matriz. Después las matrices se ensamblan entre sí para formar ecuaciones del equilibrio total de la estructura. El montaje

matemático de las matrices individuales se hace de la misma manera en que los elementos son reunidos físicamente para formar la estructura real. La resolución de las ecuaciones globales de equilibrio bajo cualquier conjunto de fuerzas aplicadas, proporciona una predicción de la respuesta de la estructura a dicha fuerza, incluyendo su deformación y la distribución de la tensión.⁵⁴²

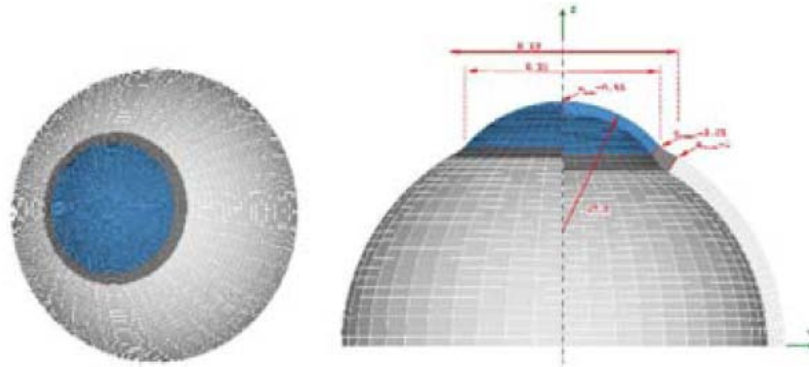


Figura 59. Modelo de elementos finitos del hemisferio anterior de globo ocular correspondiente a la geometría de aproximación esférica para aplicación a cirugía incisional. Se compone de 12.928 elementos hexaédricos y 27.604 nodos siguiendo un patrón de mallado radial y concéntrico

Se puede considerar una amplia gama de funciones objetivas (masa, volumen, temperatura, energía de deformación, carga, fuerza, desplazamiento, velocidad, aceleración), se pueden aplicar múltiples condiciones de carga (punto, presión, gravedad, cargas estáticas centrífugas) desplazamientos forzados, las cargas dinámicas de presión y gravedad pueden evaluarse y pueden estudiarse materiales de referencia múltiples (isotrópicos, ortotrópicos o anisotrópicos).

La velocidad de procesamiento de los modelos de elementos finitos depende más de la complejidad del modelo (por ejemplo, la densidad de malla) que de si se trata de un modelo bidimensional o tridimensional. Mientras que el modelado bidimensional conserva la simplicidad, tiende a producir resultados menos precisos. Por el contrario, el modelado tridimensional proporciona resultados más precisos pero sacrifica la capacidad de ir más rápido. Dentro de cada uno de estos esquemas de modulación, el programador puede insertar numerosos algoritmos (funciones) que pueden hacer que el sistema se comporte de forma lineal o no lineal. Los sistemas lineales son mucho menos complejos y generalmente no consideran la deformación plástica. Los sistemas no lineales tienen en cuenta la deformación plástica y muchos también son capaces de simular la prueba de un material hasta la fractura.

Todos los modelos finitos implican simplificaciones en la topografía, en las propiedades del material, en las condiciones límite y en las fuerzas aplicadas.⁵⁴³ Por ejemplo, el perfil corneal elíptico a veces se modela como una superficie esférica o el comportamiento de los materiales hiperelásticos son idealizados usando un modelo lineal-elástico. Algunas simplificaciones son esenciales ya que reducen la complejidad del modelo, reducen los costes de desarrollo y ejecución y hacen que sean más fáciles de modificar y adaptar. Sin embargo, cuantas más simplificaciones se adopten al

construir un modelo de elementos finitos, éste estará más alejado de la realidad, por lo que afectará finalmente a su fiabilidad. Por lo tanto, a la hora de construir un modelo de elementos finitos es importante que si se adoptan simplificaciones, se adopten las que probablemente tengan un efecto despreciable y desechar las que hagan disminuir la exactitud de las predicciones. Esto requiere de experiencia y de validación con comportamientos experimentales conocidos.

Los simuladores de elementos finitos podrían ser capaces de predecir el resultado de operaciones de cirugía refractiva y podrían guiar a los cirujanos para determinar la profundidad y la extensión de la ablación necesaria para proporcionar una corrección visual exacta para cada paciente. Esto lo podrían conseguir al modelar con precisión la estructura corneal, con su geometría, con la composición de los tejidos internos de la córnea y con su conexión con la esclera. Sin embargo, siempre se ha encontrado una mayor dificultad a la hora de poder describir adecuadamente las propiedades biomecánicas de la córnea y cómo afectan a este modelaje.⁵⁴⁴

El primer modelo de elementos finitos de la córnea fue llevado a cabo por Woo y sus colegas para definir las propiedades no lineales de la córnea y la esclerótica intactas.⁵⁴⁴ Desde entonces, se ha realizado una gran variedad de análisis del modelado de elementos finitos para evaluar o predecir el efecto de diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos.^{76, 470,546-550} Algunos de los modelos primitivos de elementos finitos intentaron analizar los cambios ópticos que ocurrían en la córnea tras la queratotomía radial.⁵⁴⁶ Estos modelos obtuvieron una precisión razonable y se desarrollaron más aplicaciones, pero se limitaron a aplicaciones de investigación, tales como cambios mecánicos corneales debidos a procedimientos quirúrgicos; sin embargo, no se modelaron detalles microestructurales tales como la red de fibras de colágeno.

Otros autores han desarrollado el modelado biomecánico de la córnea empleando valores tonométricos, considerando la anisotropía meridional o tanto el comportamiento de elasticidad como de tracción de las superficies de la interfase entre las láminas estromales.⁵⁴⁹⁻⁵⁵⁰ Del mismo modo, el efecto del modelado de las tres principales capas corneales, epitelio, estroma y endotelio, se ha evaluado con sus respectivas propiedades materiales.^{523, 551}

El efecto biomecánico de diferentes procedimientos CVL se puede simular mediante el análisis de elementos finitos. Algunos investigadores han utilizado un modelo numérico anisotrópico visco-hiperelástico para el tejido estromal corneal, considerando la orientación preferencial de las fibras colágenas realizando simulaciones numéricas de diferentes técnicas quirúrgicas (LASIK, PRK, incisiones corneales astigmáticas, etc.).⁵⁴⁷ Este enfoque puede ayudar a la comprensión del efecto quirúrgico sobre la estructura corneal. Para este propósito fue simulado el impacto de dos parámetros extremos de la cirugía LASIK, pero con el mismo PTA, en el mismo modelo de ojo con curvatura central de 43,34 D y un espesor central de 546 µm, empleando el software Optimeyes (*Integrated Scientific Services*, Biel, Suiza).

Ambos procedimientos de LASIK fueron diseñados con un PTA de 39,4%, un flap con láser de femtosegundo de 8,0 mm de diámetro y una ZO planificada de 6,15 mm. Se comparó un flap delgado de 90 μm y una ablación de 125 μm para tratar 8,0 D de miopía (A125) y un flap grueso con 150 μm con ablación de 65 μm (A65) para tratar 4,0 D miópicas para evaluar el porcentaje de tensiones inducidas en el lecho estromal central. El procedimiento LASIK del flap grueso conduce a mayores tensiones inducidas que el caso del LASIK de flap delgado en esta simulación. En el caso A65 se observó un aumento general del estrés del 6%, mientras que en el A125 se observó un aumento del 3% en el disco central de 5,0 mm en la mitad posterior de la córnea. Además, el perfil del espesor de ablación tuvo un impacto directo sobre las tensiones inducidas en el lecho estromal justo debajo de la ablación (A125: + 31%, A65: + 22%), mientras que el espesor del flap influyó bastante en el aumento del estrés en el tejido estromal por debajo de la periferia del flap (A125: + 2%, A65: + 20%). Curiosamente, se observó un aumento de tensión zonal diferente debido a las diferencias en el volumen total de eliminación de tejido.⁵⁵²

Por lo tanto, la complejidad del impacto de los procedimientos de CVL sobre la estructura corneal requiere cálculos individualizados considerando diferentes parámetros de la cirugía y también del paciente en el preoperatorio. La contemplación del impacto de los parámetros de corte del flap puede mejorar significativamente la aplicación clínica de modelos simplificados, tales como el PTA (99:13) y el modelo matemático para estimar el cambio relativo en la resistencia a la tracción estromal tras las cirugías PRK, LASIK y SMILE.⁵⁵³

Sin embargo, predecir los resultados individuales de los pacientes con el modelado de elementos finitos es difícil debido a la incapacidad de considerar las variaciones estructurales individuales y las propiedades del material. Algunos autores establecieron que los modelos de elementos finitos que consideran el limbo como una estructura flexible son representaciones más realistas de deformaciones corneales *in vivo*.⁴⁷⁰ Asimismo, la creación de modelos que corresponden a las mediciones *ex vivo* del tejido corneal se ha sugerido como una representación más realista y consistente de la biomecánica corneal;⁵⁵⁴ sin embargo, el comportamiento *ex vivo* del tejido corneal puede ser significativamente diferente del *in vivo*, lo que lleva a las diferencias entre los estudios mediante modelado y los experimentales.

Petsche y Pinsky observaron que con imágenes generadas por el segundo armónico (SHG: *Second Harmonic Generated*), muchas laminillas del estroma no estaban paralelas a la superficie corneal anterior y tenían trayectorias inclinadas a través del espesor corneal con una distribución dependiente de la profundidad. Para obtener un modelo más realista de la córnea, desarrollaron un modelo de elasticidad estromal basado en la mecánica continua, basado en información de orientación extraída y sintetizada a partir de estudios de dispersión de rayos X y de imágenes SHG. El modelo representa las laminillas inclinadas e incorpora una dependencia de profundidad de su distribución. Sin embargo, la implementación de diferentes

distribuciones de fibras que varían espacialmente, incluyendo fibras inclinadas, es incapaz de representar la arquitectura compleja de colágeno encontrada en el estroma corneal humano.⁵⁵⁵

El rango de valores del módulo de elasticidad o módulo de Young, que es uno de los parámetros fundamentales de la biomecánica de la córnea, va de 0,01 MPa a 10 MPa.⁵⁵⁵ Con este rango es casi imposible esperar que la simulación de elementos finitos nos pueda dar una predicción exacta del resultado de la cirugía. De ahí la importancia de poder evaluar de manera precisa el módulo de elasticidad.

Los estudios que se están realizando al respecto intentan cuantificar las propiedades biomecánicas de la córnea y cuánto varían con la edad, con la cantidad de deformación corneal, con la hidratación de la córnea y con la orientación de las fibras de colágeno. Además se está estudiando cómo afectan las simplificaciones en la construcción de los modelos de elementos finitos para la córnea.⁵⁴⁴

En resumen, la calidad de los resultados numéricos obtenidos con el modelado de elementos finitos depende de la adecuada reproducción de la geometría corneal, de las condiciones de contorno y de la caracterización mecánica adecuada del tejido corneal, que son diferentes para cada paciente. Se necesitan más estudios para estimar los cambios de algunas propiedades corneales (módulo, hidratación y presión de la hinchazón) tras la cirugía, antes de usarlos para desarrollar modelos que puedan ser usados como herramientas predictivas fiables de algunas cirugías oculares.

1.7.3.- INTEGRACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA Y LA EVALUACIÓN BIOMECÁNICA CORNEALES

Un enfoque de detección mejorado para la prevención de ectasia corneal debe considerar los datos corneales preoperatorios para estimar la susceptibilidad a la ectasia y los parámetros relacionados con el procedimiento quirúrgico. Si bien esto puede ser una tarea difícil y compleja para el clínico combinar los datos de diferentes fuentes, las técnicas de inteligencia artificial, como la red neuronal, el árbol de decisión, la máquina vectorial de apoyo y el análisis de regresión han sido utilizados para facilitar las decisiones clínicas.^{331, 355,446}

Recientemente, en 2016, un nuevo software desarrollado por Oculus, permite una robusta integración de los datos biomecánicos aportados por el Corvis ST con las tomografías corneales de Pentacam, mostrado en una única pantalla: *Biomechanical / Tomographic Assessment (ARV)* (Figura 60). La integración de estos datos fue propuesta para mejorar aún más la precisión en la detección de casos de ectasia leve e, incluso, su susceptibilidad.⁵⁵⁶

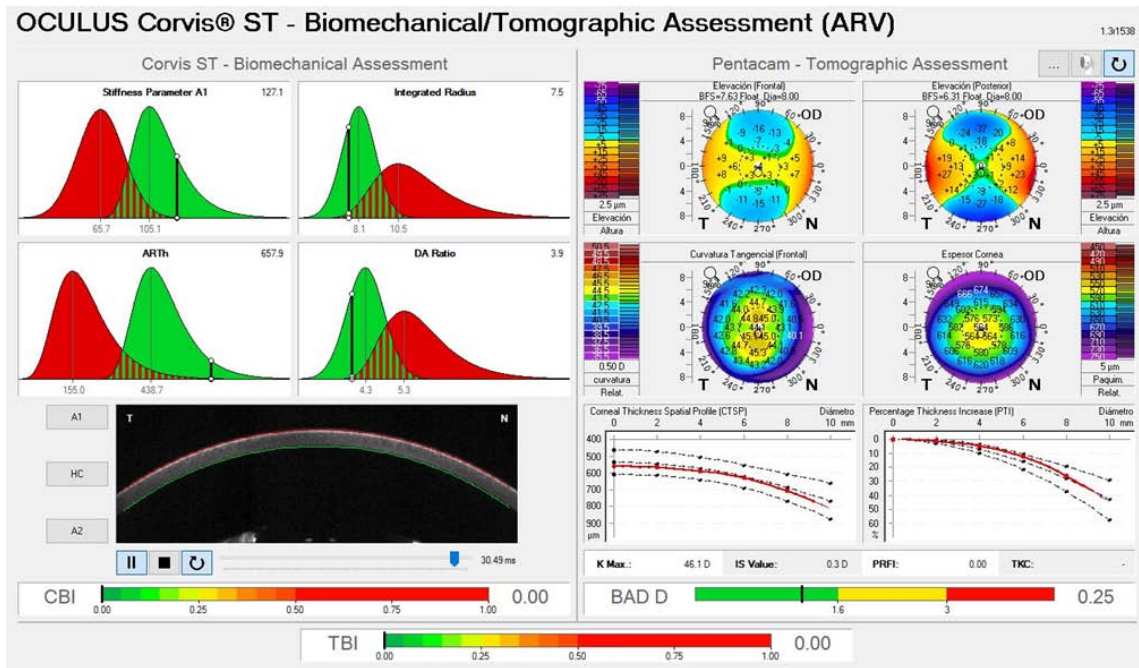


Figura 60. Pantalla *Biomechanical / Tomographic Assessment (ARV)* que muestra los datos combinados de forma y biomecánica corneales

Se muestran cuatro parámetros biomecánicos diferentes (SP-A1, Radio Integrado, ARTh y DA Ratio, descritos anteriormente) comparados con una población de pacientes con ojos sanos (curvas verdes) y una población de ojos con queratocono (curvas rojas). Las líneas verticales negras representan los valores medidos para cada parámetro (Figura 60: gráficas de la izquierda). Además el Índice Biomecánico Corvis (CBI: *Corvis Biomechanical Index*) y el Índice Tomográfico y Biomecánico (TBI: *Tomographic Biomechanical Index*) son también mostrados y comparados en una escala de color de 0 a 1, junto a un valor numérico, así como el valor de desviación total BAD-D, también en una escala de color (detallado en el punto 1.7.1.5.3.1; Figura 60, mapa de la derecha).⁵⁵⁷ En la barra superior a este último aparece el diagrama de Índices Topométricos del Pentacam: esta pantalla expone los índices topográficos clásicos Kmax (valor queratométrico más elevado), Valor de Asimetría IS (Inferior-Superior) y el índice topográfico de clasificación de queratocono (TKC), que proporciona estadios de 1 a 4, basados en el examen del Pentacam. Y, por último, el valor PRFI (*Pentacam Random Forest Index*) es un marcador de riesgo basado en una aproximación de inteligencia artificial (aproximación de bosque aleatorio) que va de 0 a 1. Este índice se calcula a partir de parámetros tomográficos únicamente. Los valores superiores a 0,5 indican un alto riesgo de ectasia.

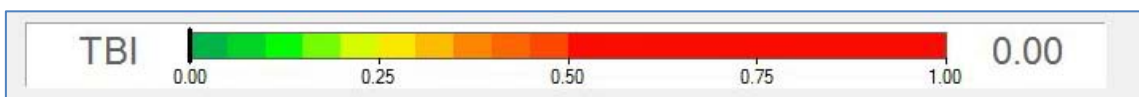


Figura 61. Escala de color del Índice Biomecánico y Tomográfico (TBI)

El **Índice Biomecánico Corvis (CBI)** es un índice normalizado de 0 (normal) a 1 (anómalo) que combina los siguientes parámetros: relación de amplitud de deformación a 1,0 y 2,0 mm, velocidad de aplanamiento 1, desviación estándar de la amplitud de deformación en la máxima concavidad, ARTh y un nuevo parámetro de rigidez.⁵⁰⁶

El documento que demostró la capacidad del CBI para separar pacientes sanos de pacientes ectásicos, incluyó 662 personas inscritas en dos continentes diferentes.⁵⁰⁶ Se aplicó regresión logística para determinar la combinación óptima de los mejores predictores de los índices para la creación del CBI para lograr la minuciosa separación entre ojos normales y ectásicos; utilizando un conjunto de datos para entrenamiento y el otro para validación, con el fin de excluir un sobreajuste.

Los resultados del estudio mostraron que con un corte de 0,5, el CBI pudo clasificar correctamente el 98,2% de los casos con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 98,4% en el conjunto de datos de entrenamiento. Mientras que en el conjunto de validación, el mismo punto de corte clasificó correctamente el 98,8% de los casos con una especificidad del 98,4% y una sensibilidad del 100%.⁵⁰⁶

Esta fue la primera vez que un índice basado en la biomecánica ha sido capaz de producir una discriminación tan eficiente. Tras este estudio, recientemente se evaluaron más de 100 QC frustrados, definidos como ojos contralaterales normales (tanto topográficamente, como tomográficamente) de QC unilaterales y muchos de los cuales presentaron un CBI anormal, mientras que las demás pruebas arrojaban resultados normales. El CBI puede ser una ayuda adicional para diagnosticar ectasia en una etapa donde los resultados por tomografía y topografía son normales.

Por otro lado, el **Índice Tomográfico y Biomecánico (TBI)**, calculado a partir de parámetros topográficos y biomecánicos, para optimizar la detección de ectasia, se basa en un método de inteligencia artificial (método de bosque aleatorio con validación cruzada leave-one-out). Los valores de 0,3 a 0,5 son sospechosos de ectasia, mientras que los valores > 0,5 tienen un gran riesgo de ectasia.

Ambrósio y colaboradores desarrollaron este parámetro en base a un estudio multicéntrico que incluía un ojo seleccionado al azar de 480 pacientes con córneas normales y de 204 pacientes con QC (Grupos I y II, respectivamente), junto con 72 ojos ectásicos no operados (Grupo III), de 94 pacientes con ectasia muy asimétrica (VAE), cuyos otros ojos (Grupo IV) presentaban una topografía normal. Los resultados mostraron que usando un valor de corte de 0,79, el TBI proporcionaba una sensibilidad del 100% para detectar ectasia clínica (grupos II y III) con una especificidad del 100%, también. El AUROC para detectar ectasia (Grupos II, III y IV) del TBI fue 0,996, siendo estadísticamente más alto que los parámetros tomográficos solos y el CBI solo. En el Grupo IV, un valor de corte de TBI optimizado de 0,29 proporcionaba una sensibilidad del 90,4% y una especificidad del 96%; y el área bajo la curva ROC era 0,985.²⁵⁹

Este estudio demostró el beneficio adicional de los datos de respuesta de deformación corneal al análisis geométrico para proporcionar una precisión mejorada para el diagnóstico de formas muy leves de ectasia.⁵⁵⁸ El TBI mejoraba la detección de QC frustrés en casos con BAD-D menor a 1.6, siendo capaz de distinguir los ojos normales de aquellos con QC frustré mejor que cualquier otro índice tomográfico o biomecánico.²⁵⁹

Este nuevo índice ha demostrado una alta precisión para la detección de la ectasia, incluyendo una sensibilidad muy alta para la ectasia subclínica entre los ojos con topografía normal y pacientes cuyos ojos presentan una topografía muy asimétrica, mejor que cualquier otro parámetro probado.²⁵⁹ Por ejemplo, hay casos con topografía y tomografía normales, con un valor BAD-D menor de 1, que sin embargo presentan un TBI anormal (Figura 62). Este análisis puede proporcionar una mejor comprensión de la susceptibilidad a la ectasia y también confirmar si el ojo contralateral con curvatura normal de la superficie anterior es un queratocono leve o "frustró" o si se trata de un paciente de ectasia unilateral verdadera.⁵⁵⁸

La validez de la integración de la tomografía corneal y la valoración biomecánica para mejorar la detección de riesgo de ectasia, fue demostrada en casos anecdóticos, como los hallazgos en el ojo contralateral no operado de un paciente que presentaba queratectasia progresiva tras cirugía LASIK sin factores de riesgo prequirúrgicos detectables.²⁵⁶

Mientras que la valoración genética no esté disponible, la integración de datos de Pentacam y Corvis ST es el enfoque más reciente para la detección de ectasias.

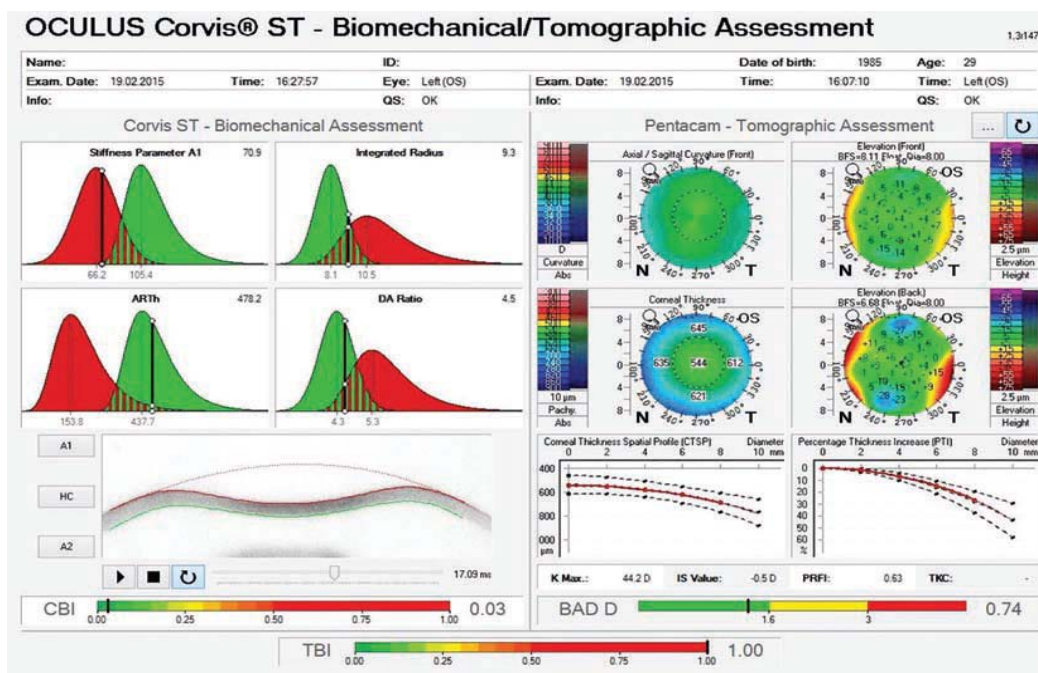


Figura 62. Tomografía y evaluación biomecánica del ojo de un paciente con topografía normal, con una puntuación BAD-D muy baja pero un TBI de 1, que presenta un QC leve en su ojo contralateral

2.- Hipótesis, justificación y objetivos

2.- Hipótesis, justificación y objetivos

2.1.- HIPÓTESIS

La integración de los parámetros de la tomografía y de la biomecánica corneales aumentan la sensibilidad en el análisis del impacto que sobre la córnea tienen las diferentes técnicas de cirugía fotoablativa, tanto en la predicción de los resultados refractivos como en la prevención de complicaciones ectásicas.

2.2.- JUSTIFICACIÓN

Ha sido notable el crecimiento y desarrollo de la cirugía refractiva corneal en las últimas décadas. Las diversas técnicas buscan modificar la curvatura de la superficie anterior de la misma, logrando un nuevo estado refractivo y de equilibrio, idealmente estable en el tiempo.

La *Queratectomía Fotorrefractiva* o PRK y la *Queratomileusis in situ con Láser Excimer* o LASIK son las dos técnicas quirúrgicas más extendidas para la corrección de miopía, hipermetropía y astigmatismo. La decisión de elegir una u otra técnica quirúrgica viene determinada por el grado de ametropía, por las características morfológicas de la córnea y sus propiedades biomecánicas. Sus indicaciones a veces se solapan parcialmente, es decir, se pueden indicar ambas a un mismo paciente, por lo que también influyen en la toma de decisión las exigencias profesionales y/o los hábitos diarios de los pacientes o, incluso, las diferencias en la recuperación postoperatoria entre las dos técnicas.

Pero, a pesar de una probada eficacia, predictibilidad y seguridad, se observan casos con resultados no predecibles, regresiones y ectasias corneales postoperatorias a pesar de presentar exámenes preoperatorios normales y ningún otro factor de riesgo aparente, proponiéndose a la respuesta biomecánica como una de las principales causas. Así la biomecánica de la córnea toma importancia en el estudio de las ectasias postquirúrgicas para comprender su fisiopatología, identificar sus factores de riesgo e intentar prevenirlas.²⁵⁶

Además, la relevancia de la biomecánica corneal para la cirugía refractiva va más allá de la prevención de la ectasia, ya que esta variable también tiene el potencial de mejorar los resultados en la misma.⁴⁰⁶

La exploración previa a la cirugía refractiva es de crítica importancia para conseguir el éxito en la misma. Sus objetivos principales no son sólo identificar casos con ectasia leve, sino caracterizar cada córnea en términos de su susceptibilidad a sufrir fracaso biomecánico y ectasia. A lo largo de la introducción hemos mostrado cómo los protocolos de cribado previos a las técnicas quirúrgicas corneales para corregir los errores refractivos, que han ido evolucionando a lo largo de su nacimiento

en pro de un aumento en la seguridad, no han logrado evitar devastadoras complicaciones postoperatorias e inesperados resultados en pacientes con altas expectativas de recuperación y calidad visual. Es necesario perfeccionar y trazar estrategias para evitar los desalentadores resultados, con una repercusión negativa en su visión y calidad de vida. Por lo tanto, la necesidad de aumentar tanto la sensibilidad como la especificidad se ha vuelto incuestionable cuando se considera el diagnóstico de ectasia y el cribado de riesgo de ectasia antes de la cirugía refractiva corneal.⁴⁴⁹

Las nuevas tecnologías han demostrado ya el potencial para mejorar la sensibilidad y la especificidad para detectar el riesgo de ectasia. La combinación de la tomografía corneal y los parámetros biomecánicos aumentan la capacidad de detectar formas leves de ectasia.⁴⁰⁴ Comprender la tecnología de diagnóstico actual para caracterizar la córnea preoperatoriamente y las implicaciones de los procedimientos queratorrefractivos en la estructura corneal son los principales pilares para evaluar el riesgo de ectasia antes de la cirugía refractiva.³⁹⁰

La mayoría de investigaciones de biomecánica corneal han sido realizadas con el ORA, ya que fue el primer dispositivo en salir al mercado en 2005. Sin embargo se ha demostrado que los parámetros biomecánicos que este proporciona tienen una capacidad limitada para poder discriminar entre córneas normales y córneas con enfermedades corneales ectásicas incipientes y, además, se ha podido apreciar una gran variabilidad en los resultados.^{415, 453,472-476,477-480}

Más tarde, en otoño de 2011, el Corvis ST es lanzado al mercado. Desde entonces ha sido empleado en la evaluación de ojos sanos y de varias condiciones clínicas, tales como glaucoma y queratocono, y tras procedimientos refractivos, reportando una buena repetibilidad y reproducibilidad en sus parámetros.⁵⁶⁴

Los primeros resultados publicados analizando los efectos de la cirugía refractiva, comparando las técnicas LASIK y PRK, con el empleo del Corvis ST, aparecen en un estudio de 2014. Pero, como los mismos autores reconocen, mezclan datos de pacientes tanto miopes (ablación central) como hipermétropes (ablación periférica), con lo que apenas aparecen cambios biomecánicos significativos.⁵⁵⁹

Ese mismo año otros autores muestran sus resultados. Dos de ellos estudian el efecto biomecánico de la técnica SMILE,^{567,568} mientras que Shen et al. realizan un estudio comparativo retrospectivo de tres técnicas: FEMTOLASIK, LASEK y SMILE.

En 2015 un único estudio encontrado en la revisión bibliográfica que emplea el Corvis ST, retrospectivamente, para el análisis del LASIK.⁵⁶³

Leccisotti et al. analizan los cambios biomecánicos que produce el simple hecho de crear el flap previo a la cirugía FEMTOLASIK, en 2016. Del mismo año aparecen otros dos estudios, esta vez analizando los efectos de la técnica SMILE.^{562, 570}

Solo un artículo en 2017 compara los efectos en la biomecánica corneal de las técnicas LASIK y PRK, en miopías superiores a 7,0 D.⁵⁶¹

Ninguno de los proyectos mencionados combina los datos biomecánicos y los datos de forma corneal, propuestos para seguir mejorando la detección de ectasia leve o incluso su susceptibilidad.²⁵⁹ Puesto que no es hasta 2016 cuando Oculus lanza un nuevo software que permite una robusta integración de los datos biomecánicos aportados por el Corvis ST con las tomografías corneales de Pentacam.⁵⁵⁶

A partir de esa fecha los pocos estudios que aparecen, la mayoría de 2017, aprovechan este avance para aumentar la susceptibilidad en el screening de enfermedades ectásicas corneales.^{259, 390, 449,486} Con el mismo propósito, del presente año, se recogen tan solo dos estudios.^{558, 560} Ninguno de ellos emplea la combinación de los datos tomográficos y biomecánicos para el estudio del efecto de la cirugía refractiva corneal.

Por tanto, estos avances diagnósticos reclaman nuevos estudios que reevalúen el efecto de las técnicas quirúrgicas sobre la superficie ocular para valorar la severidad del impacto de cada una de ellas. Además, su comparación podría mejorar la comprensión de los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la ectasia iatrogénica.

Por otro lado, como también se mencionó en la introducción, otra parte importante del proceso de cribaje es el análisis de la alteración de las propiedades biomecánicas a través de la cantidad de tejido alterado por la cirugía y del lecho de tejido corneal residual.³⁵²

Santhiago et al. acuñaron un nuevo término, lo investigaron y lo asociaron con la ectasia, dando validez a una nueva medición: el porcentaje de tejido alterado (PTA: *Percentage of Tissue Altered*), que integra la relación entre el espesor corneal preoperatorio, la profundidad de ablación y, en el caso de la técnica LASIK, el espesor del flap, que describe esta interacción durante la cirugía refractiva con láser excimer.^{353, 364-366}

Cuando una córnea, aparentemente normal, es debilitada por debajo del umbral de seguridad, provocando inestabilidad biomecánica, podría ser explicada por el porcentaje relativo que aporta el estroma anterior a la solidez total corneal, la cual es modificada tras la cirugía refractiva con láser excimer, asociada a un elevado PTA.³³⁸⁻³³⁹

Los estudios de Santhiago et al. mostraban que un PTA \geq 40% era un indicador de riesgo más sólido que otras variables en pacientes con topografías preoperatorias normales. El PTA proporciona una medida más personalizada de la alteración biomecánica con un significado diferente para cada individuo.^{353, 364-366}

En una córnea operada de LASIK, el espesor útil desde un punto de vista biomecánico equivale sólo al lecho estromal residual, despreciándose el espesor del flap, ya que las uniones de las fibras colágenas de la interfase nunca vuelven a tener la cohesión y la fuerza de unión iniciales, por lo que el espesor del flap no es considerado en el mantenimiento de la estructura corneal.³⁷¹ Y si bien se conserva la membrana de Bowman esta, al haber sido intersectada por el microqueratomo o el láser de femtosegundo, pierde su papel como factor estabilizante. La técnica PRK tiene la ventaja sobre el LASIK de conservar más tejido, aunque en ambos casos también se altera la membrana de Bowman y el tercio estromal anterior, relevantes a la estabilidad de la córnea.³⁷² La técnica PRK parece ser un procedimiento biomecánicamente menos invasivo que el LASIK.⁵⁵⁹

Como han indicado recientemente Fernández y colaboradores los parámetros biomecánicos deben compararse teniendo en cuenta su cambio relativo en función del grosor corneal retirado, especialmente cuando se utilizan parámetros que se ha demostrado que están significativamente correlacionados con el grosor de la córnea. La cantidad real de espesor eliminado se debe considerar en lugar del error de refracción tratado.⁵⁷⁰

En sus trabajos Santhiago et al. emplean el PTA como variable no como criterio de clasificación de los grupos.^{338, 353} Sí lo hacen en un estudio de 2015, donde uno de los grupos presenta un PTA $\geq 40\%$ y lo compara con un grupo de flap $\geq 120 \mu\text{m}$.³³⁹ Anteriormente, en 2011, realizaban otro estudio, esta vez con el ORA, pero incluían a todos los pacientes en un único grupo de PTA, sin hacer distinción entre porcentajes.

Recientemente, en 2017, un estudio retrospectivo de Saad et al. muestra una división en dos grupos de PTA: $\leq 40\%$ y $\geq 40\%$, para el análisis del LASIK, pero sin la integración de datos biomecánicos y tomográficos.⁵⁷²

Por tanto, creemos que una de las ventajas de nuestra metodología es estratificar la muestra en grados de PTA. Creemos que nuestra clasificación permite evaluar, en mayor medida, el impacto de cada técnica. Sin embargo, para poder permitir una mejor comparación entre técnicas, debido a que en el LASIK el PTA es mayor, por la creación del flap, que en la PRK, hemos tenido que realizar una estratificación basándonos en el error refractivo, es decir, el equivalente esférico miópico.

Por todo lo expuesto anteriormente, gracias a la existencia de los nuevos índices, fruto de la combinación del Pentacam HR y del Corvis ST, se abre un fascinante campo de estudio de aplicación clínica para la detección y seguimiento de ectasia tras las dos técnicas refractivas corneales, FEMTOLASIK y PRK. Para abordar esta problemática se han propuesto para esta Tesis los siguientes objetivos.

2.3.- OBJETIVOS

El objetivo general es combinar el entendimiento biomecánico y el análisis de la geometría corneales para no solo aumentar la sensibilidad en la identificación de enfermedades corneales ectásicas sino también para ayudar a la toma de decisiones terapéuticas, como cuál sería la técnica de elección más indicada en un determinado paciente, y obtener resultados refractivos y visuales más precisos y estables en el tiempo, reduciendo así el riesgo de tomar decisiones equivocadas.

Los objetivos específicos que se pretenden alcanzar con esta Tesis son:

1. Analizar y comparar los parámetros biomecánicos corneales más reproducibles de la reciente actualización del Corvis ST (DAR, bPIO, SP-A1 y CBI) junto a los obtenidos de la integración de este dispositivo con el tomógrafo Pentacam HR (KMax, ARTh, TBI y BAD-D), pre y postquirúrgicos en los pacientes sometidos a la técnica FEMTOLASIK, por estratificación de la muestra en porcentaje de tejido alterado (PTA).
2. Analizar y comparar los parámetros biomecánicos corneales más reproducibles de la reciente actualización del Corvis ST (DAR, bPIO, SP-A1 y CBI) junto a los obtenidos de la integración de este dispositivo con el tomógrafo Pentacam HR (KMax, ARTh, TBI y BAD-D), obtenidos previos a la técnica quirúrgica PRK y tras la misma, por estratificación de la muestra en PTA.
3. Comparar el impacto de forma, biomecánica y refractivo que sobre la córnea tienen ambas técnicas, FEMTOLASIK y PRK, medido a través de la comparativa pre y postcirugía de los parámetros biomecánicos corneales más reproducibles de la reciente actualización del Corvis ST (DAR, bPIO, SP-A1 y CBI) junto a los obtenidos de la integración de este dispositivo con el tomógrafo Pentacam HR (KMax, ARTh, TBI y BAD-D), por estratificación de la muestra en grupos de equivalente esférico del error refractivo miópico.

3.- Material y métodos

3.- Material y métodos

3.1.- SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes incluidos en el estudio son pacientes que acuden a consulta animados a eliminar la dependencia a sus gafas y/o lentes de contacto y que, una vez superado el examen optométrico y oftalmológico, se someten finalmente a cirugía refractiva corneal bien mediante la técnica LASIK con láser de Femtosegundo o bien mediante PRK de su defecto miópico simple o compuesto, en la Clínica Innova Ocular Virgen de Luján de Sevilla. El objetivo de la cirugía en todos los casos era alcanzar la emetropía postoperatoria.

Todos los procedimientos siguieron la Declaración de Helsinki⁵⁸⁸ y todos los pacientes fueron informados mediante un consentimiento informado, participando voluntariamente en el estudio (ver Anexo 8.1).

Fue solicitada la aprobación del Comité de Ética de Investigación Biomédica CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena - Virgen del Rocío, conforme a lo establecido en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 de 3 de julio y la Orden SAS/370/2009 de 16 de diciembre por la que se publican directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

3.1.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para que los pacientes fueran sometidos a cirugía corneal fotoablativa y, por tanto, incluidos en el estudio debían cumplir los siguientes criterios:

- Contar con más de 21 años de edad con defectos refractivos estables, al menos durante 1 año
- Tener un error refractivo miópico simple o compuesto (con astigmatismo)
- Ausencia de ectasia corneal preexistente mediante el diagnóstico exhaustivo valorado mediante tomografía y biomecánica
- Cese de porte de lentes hidrofílicas a los usuarios durante al menos 4 días antes de las mediciones, con especial seguimiento por topografía en caso de moldeamiento corneal por el uso prolongado de las lentes de contacto hasta su desaparición o estabilización
- Una desviación total del Índice BAD-D del Pentacam inferior a 1,6 DE a partir de valores normalizados
- Un porcentaje de tejido alterado (PTA) calculado previo a la cirugía máximo del 40%
- Consentimiento informado firmado

3.1.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

La cirugía refractiva corneal fue desaconsejada a los pacientes tanto por determinadas condiciones sistémicas como oftalmológicas.

3.1.2.1.- Criterios no oftalmológicos

- Inmunosupresión severa (farmacológica o patológica)
- Embarazo en curso o lactancia
- Diabetes Mellitus
- Enfermedades del colágeno o autoinmunes
- Déficit psicológicos y procesos psiquiátricos

3.1.2.2.- Criterios oftalmológicos

- Cirugía ocular previa
- Miopía degenerativa
- Distrofias y degeneraciones corneales
- Catarata o esclerosis del cristalino
- Cuadro clínico de uveítis o antecedentes
- Síndrome de ojo seco
- Defectos epiteliales persistentes
- Antecedentes de úlcera corneal herpética
- Leucoma corneal central
- Glaucoma o terapias hipotónicas
- PIO superior a 21 mmHg
- Espesor corneal central preoperatorio inferior a 480 μm
- Lecho estromal corneal residual postoperatorio esperado inferior a 300 μm
- Mapa tomográfico compatible con queratocono subclínico u otro trastorno ectásico corneal
- Mediciones con baja calidad del Corvis ST

3.1.3.- PERÍODO DE OBSERVACIÓN

Los pacientes fueron incluidos a medida que superaban el cribaje preoperatorio y se sometían a cirugía, en un periodo comprendido entre febrero de 2016 y marzo de 2018. El período etario señalado fue obligado en base al límite temporal que planteaba la administración para la defensa de la presente Tesis.

El seguimiento postoperatorio de los pacientes debe ser minucioso para poder prevenir el desarrollo de posibles complicaciones. En el caso de los pacientes sometidos a la técnica FEMTOLASIK, se realizaron revisiones a las 24 horas y al mes, fecha programada para el alta médica, donde se procedió a la toma de los nuevos parámetros morfológicos y biomecánicos. En aquellos pacientes sometidos a la técnica PRK el protocolo cambia, puesto que el proceso de reepitelización corneal marca las

pautas de visita; lo habitual fue a las 48 horas, a la semana, al mes y a los dos meses. Este ha sido el plazo para la nueva toma de valores corneales. La evaluación de cada variable se ha realizado, de manera prospectiva, siguiendo este patrón hasta asegurar un número suficiente de ojos valorados para garantizar la significación estadística.

3.2.- MUESTRA DEL ESTUDIO

Se analizaron 208 ojos de 104 pacientes. Cumplieron los criterios de inclusión y exclusión 198 ojos de los 104 pacientes seleccionados. Se sometieron a la técnica FEMTOLASIK 150 ojos de 79 pacientes (32 mujeres y 47 hombres) y 48 ojos de los 25 pacientes restantes fueron operados mediante la técnica PRK (15 mujeres y 10 hombres). La edad media de los sujetos operados con FEMTOLASIK ha sido de $32,6 \pm 6,2$ años (con un rango de 22 hasta 47 años), mientras que para la técnica PRK ha sido de $31,7 \pm 6,1$ años (con un rango de 21 hasta 44 años).

3.3.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Después de la realización de una evaluación preoperatoria exhaustiva todos los pacientes fueron debidamente informados del procedimiento quirúrgico, tanto verbalmente como por escrito (ver consentimientos quirúrgicos en el punto 8: Anexos) y de las posibles complicaciones intraoperatorias, así como de las posibles complicaciones postoperatorias a medio y largo plazo. Fue solicitado el consentimiento informado a todos los pacientes en cumplimiento de lo dispuesto en la La Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016.

3.3.1.- EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen optométrico y oftalmológico completo con la inclusión de una batería de exploraciones y pruebas diagnósticas, haciendo hincapié en los dos dispositivos clave para esta Tesis, el Pentacam HR y el Corvis ST, que se detallan a continuación. La exploración incluía el registro de:

- Anamnesis detallada de las enfermedades generales y oftalmológicas de cada paciente.
- Agudeza visual sin y con corrección óptica. Se efectuó con el test digital Visual Chart System VLC-1900 (Bruselas, Bélgica). El sistema utilizado para medir la AV fue la escala decimal de Snellen. La agudeza visual se midió con el mismo optotipo en la misma sala de exploración y bajo las mismas condiciones de iluminación.

- Refracción subjetiva y objetiva, sin y con cicloplejia. En la refracción con cicloplejia se instilaron dos gotas de colirio de ciclopentolato hidrocloreto 10 mg/ 1ml (colircusi ciclopléjico, Alcon Cusi, Barcelona, España), separadas entre sí 5 minutos y la refracción se realizaba a los 20 minutos de la instilación de la última gota de ciclopentolato. Para la refracción automática se utilizó el autorrefractómetro KR 8900 (Topcon, Tokio, Japón) y lentes de prueba para la refracción manual.
- Exploración básica de la motilidad ocular extrínseca que consistía en la realización del Cover Test de lejos y cerca, con y sin corrección óptica y un estudio de las versiones y ducciones oculares.
- Test de estereopsis con la mejor corrección mediante el test TNO.
- Pupilometría en condiciones escotópicas con el pupilómetro de Colvard.
- Biometría de interferometría óptica, con el biómetro IOL Master (Carl Zeiss, Meditec, AG, Jena, Alemania).
- Recuento endotelial central con el biomicroscopio especular SP-01 (OftalTech, Florencia, Italia).
- Tonometría neumática y análisis de la biomecánica corneal mediante el CORVIS ST (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania).
- Tomografía corneal y análisis del segmento anterior mediante el Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Germany).
- Examen completo biomicroscópico con lámpara de hendidura Haag Streit BM-900LED (Haag Streit AG/Suiza) y exploración del fondo de ojo con oftalmoscopia directa e indirecta (con indentación escleral bajo máxima dilatación pupilar y lente de +90D Volk SF, Ocular Instruments Bellevue, Wa. USA).

3.3.2.- PENTACAM HR

3.3.2.1. Descripción general del dispositivo. Técnica de Scheimpflug

El Pentacam HR es un instrumento de medida que, mediante una cámara rotatoria basada en el principio de Scheimpflug, permite obtener imágenes del segmento anterior. Este principio debe su nombre a Theodor Scheimpflug (1865-1911) pionero de la fotografía aérea. Basándose en los conceptos previamente desarrollados por Jules Carpenter en 1901 en los que sugiere que: *“si dos planos son lo suficientemente prolongados, estos se deben interceptar en un plano perpendicular a dicho eje pasando a través del centro óptico de la lente”*, Scheimpflug estableció su principio. Este principio propone instrucciones sobre “cómo debe inclinarse el plano del objetivo de una cámara fotográfica (y/o el plano de la película) para enfocar un plano que no es paralelo a la película. Así, si prolongamos una tangente desde el plano de la película y otra desde el plano de la lente, ambas intersecan en un punto. Para conseguir el enfoque correcto de un objeto, el plano que engloba la zona crítica de enfoque del mismo debe, al prolongarse, pasar por el punto descrito anteriormente” (Figura 63).⁵⁸¹

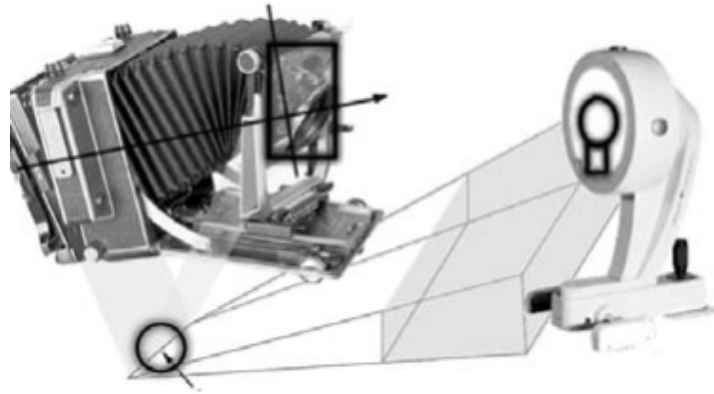


Figura 63. Correspondencia del Principio de Scheimpflug con cámara Pentacam
 ○: Punto de intersección en común correspondiente al sensor de cámara Pentacam
 ■: Correspondencia del plano de la cámara con el receptor de imágenes del Pentacam

Aplicando este principio, lo que obtenemos es una imagen con mayor profundidad de enfoque y más precisión a la hora de realizar las medidas. El Principio de Scheimpflug fue introducido en el ámbito de la oftalmología en los años 1970 por un grupo de investigadores de cataratas, dirigidos por Hockwin. Los primeros sistemas de Scheimpflug que se comercializaron fueron para el ámbito de la investigación. Actualmente, dos de los modelos de cámaras rotatorias de Scheimpflug son EAS 100 (Eye Analysis System) comercializado por Nidek, y el Pentacam, el cual es el único instrumento que proporciona diferentes opciones de medida para el segmento anterior, como son la paquimetría, topografía corneal, curvatura corneal anterior y posterior, valores de la cámara anterior (volumen, profundidad, ángulo), entre otras medidas.⁵⁸²

El Pentacam es un sistema que utiliza una cámara de Scheimpflug y una hendidura con luz monocromática, un LED azul libre de UV y con una longitud de onda de 475 nm. Es capaz de capturar 50 medidas meridionales en menos de 2 segundos, evaluando 500 puntos de medida para cada una de las imágenes de la hendidura, obteniendo 25.000 puntos verdaderos de elevación. El instrumento empleado en el estudio es el Pentacam HR, una de las últimas tecnologías, el cual es capaz de capturar 100 imágenes en menos de 2 segundos con una cámara de resolución más alta de 1,45 Mega Pixeles (Figura 64). Se trata de una medida no invasiva, cuyo sistema de rotación permite obtener imágenes de cada una de las diferentes secciones, en relación a un mismo punto de referencia (el punto central de la córnea) y organizadas para así crear un modelo tridimensional de toda la cámara anterior del ojo.

Mediante un algoritmo de trazado de rayos, el programa construye y determina cada una de las estructuras del segmento anterior.



Figura 64. Imagen del dispositivo Oculus Pentacam HR

El Pentacam está formado por dos cámaras, una en el centro para controlar la fijación y poder corregir de forma automática los movimientos oculares, y otra montada sobre una rueda que al girar captura las imágenes. Para la obtención de imágenes tridimensionales se necesitan dos cámaras de Scheimpflug divergentes que mediante unos espejos, permiten la convergencia de los rayos, lo que se traduce en una mayor precisión en el cálculo del espesor de las estructuras medidas (Figura 65).

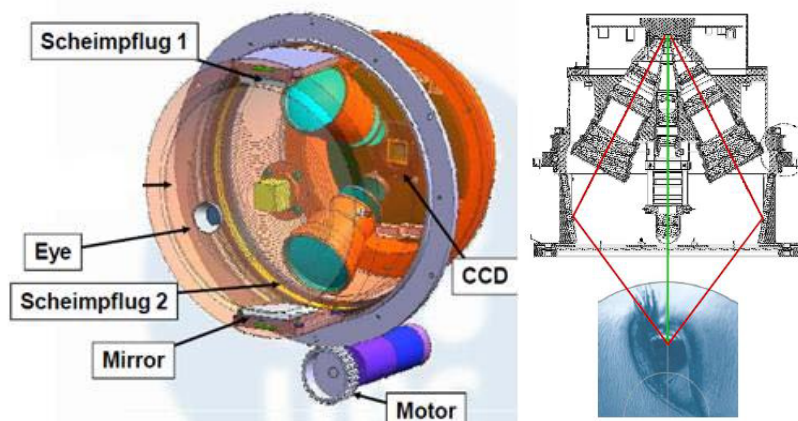


Figura 65. Imagen de los elementos que componen el Pentacam

Para evitar las sombras producidas por la nariz, el dispositivo siempre captura imágenes desde el lado temporal en 180° (para un examen del ojo derecho, correspondería a un margen de 130° a 310°).⁵⁸³

El Pentacam, gracias a las cámaras de Scheimpflug, actúa como un tomógrafo de alta resolución que permite reconstruir un modelo virtual tridimensional de las estructuras ópticamente visibles y siempre que no haya ninguna estructura opaca en el segmento anterior, a diferencia de las topografías de disco de Plácido, ya que estas estudian exclusivamente la superficie. Este sistema permite evaluar la cámara anterior (profundidad, ángulo y volumen), paquimetría, densitometría del cristalino, topografía

corneal anterior y posterior, y las queratometrías. Además, proporciona una función manual para medir cualquier estructura de la cámara anterior.

Tras capturar las imágenes de Scheimpflug, éstas son digitalizadas y transmitidas al ordenador. Al realizar la medida con el Pentacam, la pantalla general (Figura 66) que obtenemos representa una compilación de toda la evaluación, proporcionando una vista rápida del segmento anterior. Esta pantalla contiene datos del paciente, la posición de la cámara / hendidura e imágenes individuales de Scheimpflug, densitometría, planos sobre la superficie anterior y posterior de córnea, iris y cristalino, valores del queratómetro (radio central de la córnea, astigmatismo y eje, y excentricidad), valores de espesor corneal y profundidad de la cámara anterior, diámetro pupilar, ángulo de la cámara anterior, diferentes mapas de la córnea centrados en el ápex, y una barra de color que muestra la escala empleada en los diferentes mapas.

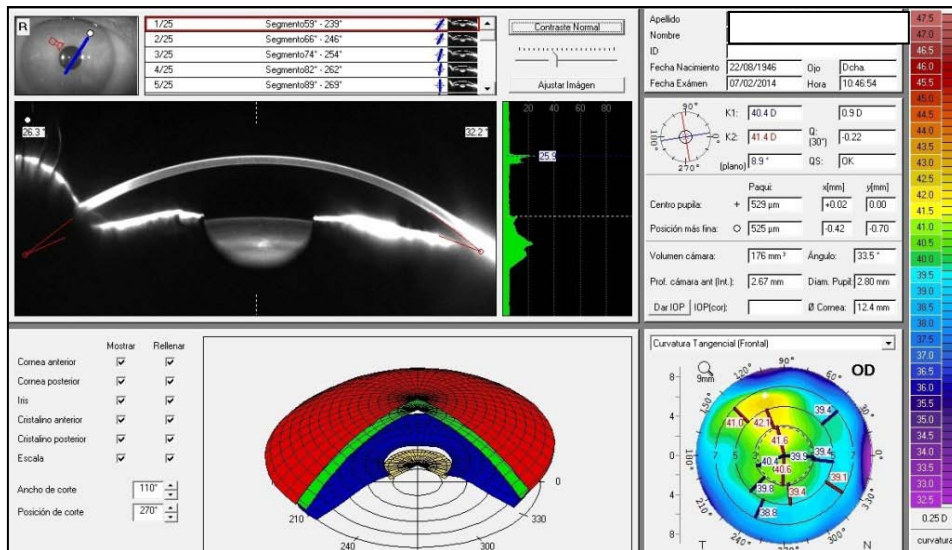


Figura 66. Imagen de la Vista Preliminar del Pentacam HR

3.3.2.2. Forma de realizar la medición

La técnica para obtener las medidas del estudio con Pentacam HR fue la siguiente:

1. El gabinete en las mínimas condiciones de iluminación para así disminuir los reflejos que se pudieran ocasionar.
2. El paciente se sienta y coloca el mentón y la frente sobre los apoyos respectivos.
3. Se identifica el ojo a examinar y se ubica el aparato frente al mismo (Figura 67).

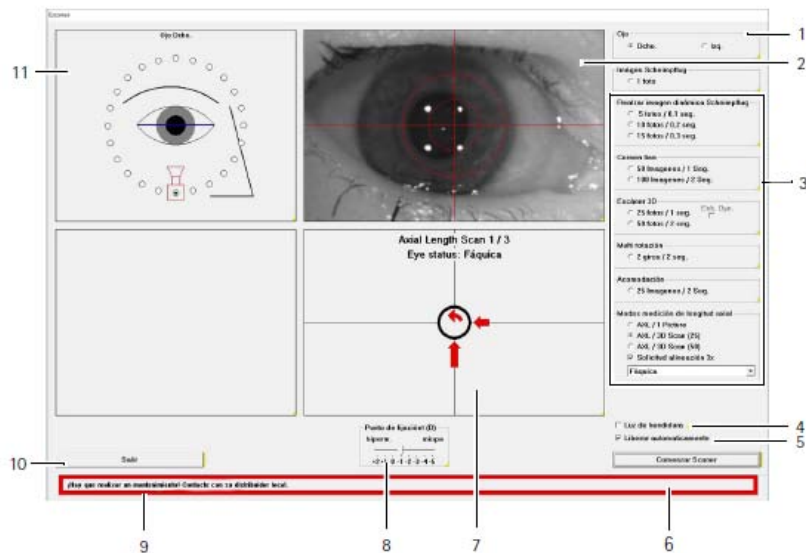


Figura 67. Pantalla “Escáner”: 1- Cuadro de controles “Ojo”; 2- Vista general; 3- Área “Opciones de imagen”; 4- Casilla de verificación [Luz de hendidura]; 5- Casilla de verificación [Liberar automáticamente]; 6- Botón [Comenzar Scanner]; 7- Ventana de ajuste; 8- Área “Fixation Target” (Punto de fijación); 9- Mensaje relativo al aparato; 10- Botón [Salir]; 11- Área “Orientación”

4. Se ordena al paciente que fije la mirada sobre la luz roja de fijación.
5. El número de imágenes a capturar se estableció en 25, con estilo de alineamiento: hendidura horizontal con imagen completa grande. El centrado para la adquisición del examen se realizó siguiendo las instrucciones de ajuste que aparecían en la pantalla. En el momento en que el ojo a examinar se encontraba en la posición óptima iniciaba la captura de imágenes mediante el modo automático de disparo, en el cual, hasta que el paciente no está alineado de forma correcta no se realiza la medida.
6. Si el recuadro que indica la calidad del examen (QS) presentaba algún tipo de alteración se debía identificar en el software de la máquina. Para considerar una imagen óptima, el factor de calidad debía ser superior al 95% (este dato puede ser inferior debido a la presencia de artefactos en la imagen, al parpadeo del ojo o a una apertura insuficiente del ojo por parte del paciente). Se hacía la corrección necesaria y se repetía la toma. Únicamente se aceptaron exámenes con la calidad adecuada, de acuerdo con el software existente. Con esto se disminuyó las variables dependientes del examinador. A continuación se efectuaba la medida en el ojo contralateral.

3.3.3.- CORVIS ST

3.3.3.1. Descripción general del dispositivo

El analizador dinámico Scheimpflug Corvis ST monitoriza la deformación corneal mediante una cámara Scheimpflug de alta velocidad (UHS: *Ultra High Speed*) con luz azul libre de UV de 455 nm, que cubre 8,5 mm horizontalmente de una sola rendija. El

sistema UHS captura 4300 fotogramas por segundo, resultando en 140 imágenes durante un pulso de 30 ms, lo que proporciona una visualización real y con un mayor detalle del proceso de deformación corneal durante la tonometría de no contacto. El soplo de aire que deforma la córnea es constante tanto en su presión máxima como en su perfil de presión, cada córnea experimenta la misma carga durante el mismo período de tiempo, facilitando así las comparaciones biomecánicas entre ojos. El soplo de aire se aplica concéntricamente en el ápex corneal (primer reflejo de Purkinje) mediante la liberación automática, siendo también posible la liberación manual.

Se hace una descripción ampliamente detallada de este dispositivo en el apartado 1.7.2.3.1.3 de esta tesis.

3.3.3.2. Forma de realizar la medición

El método para obtener las medidas con el Corvis ST fue igual que el seguido con el Pentacam HR, ya que ambos dispositivos comparten habitáculo, mesa y ordenador. Las mediciones con este instrumento se hacen inmediatamente después de valorar el análisis con el Pentacam, por tanto se hacen bajo las mismas condiciones (Figura 68).



Figura 68. Integración del Pentacam HR (izquierda) con el Corvis ST (derecha)

Para evitar el riesgo de contacto del ojo del paciente con la boquilla de aire, antes de comenzar una medición, hay que asegurarse de que el tope de seguridad esté ajustado correctamente.

1. El paciente se sienta y coloca el mentón y la frente sobre los apoyos respectivos. La marca de altura del ojo entre la mentonera y el reposacabezas debe ubicarse aproximadamente en la línea central del ojo del paciente.
2. Se identifica el ojo a examinar y se ubica el aparato frente al mismo (Figura 69).
3. Se presiona el botón [Inicio] para comenzar el proceso de medición si el modo de liberación automático no ha sido seleccionado.

Todas las mediciones con el Corvis ST fueron tomadas por los mismos técnicos experimentados y capturadas mediante liberación automática para asegurar la ausencia de dependencia del usuario. Sólo los exámenes Corvis ST con una calificación de calidad "OK" fueron incluidos en el análisis, con la exclusión de los errores de alineación. Del mismo modo se omitieron los errores por “parpadeo”.

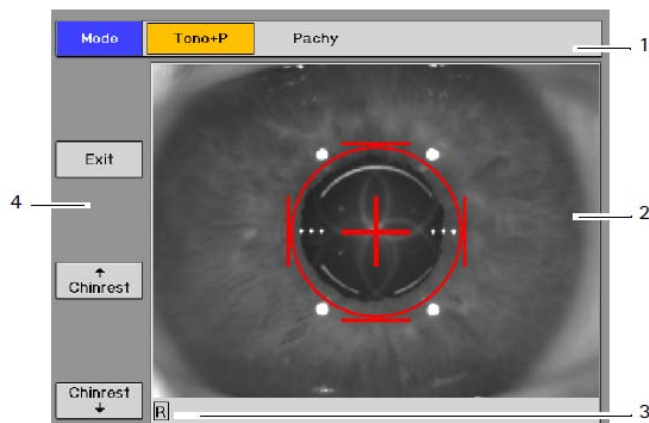


Figura 69. Procedimiento de medición: 1- Modo de medición; 2- Imagen de la cámara; 3- Ojo examinado; 4- Botones

3.4.- TÉCNICA QUIRÚRGICA

La asignación de los pacientes para una u otra técnica quirúrgica se estableció en función de las características morfológicas de su córnea y de la magnitud de su defecto miópico, así como también de sus exigencias visuales. En el caso de aquellos pacientes en los que ambas técnicas tenían cabida eran ellos mismos los que seleccionaban la técnica a la que serían sometidos una vez aclarados los pros y contras, como por ejemplo la recuperación visual y la sintomatología en el postoperatorio inmediato. Todas las cirugías fueron realizadas por el mismo experto cirujano (FAD-T).

Para la corrección del defecto refractivo, en ambas técnicas, se empleó el láser Excimer TECHNOLAS 217 z100 P[®] (Technolas Perfect Vision GmbH, Munich, Alemania) (Figura 70) que emplea una tecnología *Flying Spot*, con tiempos de tratamiento bajos combinando la tecnología de 100 Hz con spots de ablación de 2 mm y 1 mm, un perfil de rayos gaussiano optimizado y truncado por rayos de 2 mm y de 1 mm, y una precisión perfeccionada del posicionamiento de la ablación gracias a la tecnología Control Avanzado de Seguimiento del Ojo (ACE: *Advanced Control Eyetracking*), con capacidad de registro de iris, eyetracking rotatorio dinámico (capaz de compensar las ciclorsiones intraoperatorias) y también tracking en eje Z.

En todos los pacientes, de ambas técnicas, se programó un tratamiento de ablación esférica o esfero-cilíndrica (personalizada en base al valor queratométrico medio, obtenido por el diagnóstico topográfico), de zonas ópticas comprendidas entre 6,5 y 7,0 mm, con un consumo de tejido de unas 20 μm por dioptría para una zona óptica de 6,5 mm.



Figura 70. Plataforma Technolas 217 z100 P

3.4.1.- LASIK CON LÁSER DE FEMTOSEGUNDO (FEMTOLASIK)

El procedimiento quirúrgico seguido en el grupo de los pacientes intervenidos con técnica FEMTOLASIK se llevó a cabo en el quirófano, bajo condiciones estériles, con una temperatura ambiente de entre 18 y 24°C y una humedad de entre el 30 y el 50 %.

Para la realización del flap corneal se utilizó el láser de femtosegundo (*fs*) VICTUS Femtosecond Laser Platform, SW V3.2 (Technolas Perfect Vision GmbH, Múnich, Alemania) (Figura 71).



Figura 71: Plataforma Victus SW V3.2, láser de femtosegundo

En primer lugar se instila una gota de Alphagan (brimonidina, 2 mg/ml; Allergan) en la sala de espera, con el fin de conseguir vasoconstricción, minimizando así la hiperemia postquirúrgica.

Una vez colocado y centrado el paciente en la camilla, se instilan dos gotas de Colircusí Anestésico Doble (tetracaína 1 mg/ml + oxibuprocaína 4 mg/ml, Alcon) y se aíslan las pestañas con un protector adhesivo, ocluyendo el ojo contralateral con un paño quirúrgico.

Antes de colocar el anillo de succión del láser de *fs* Victus (Figura 72) se coloca en el ojo del paciente un blefarostato con el propósito de mantener separados los párpados facilitando, de este modo, la maniobra quirúrgica.

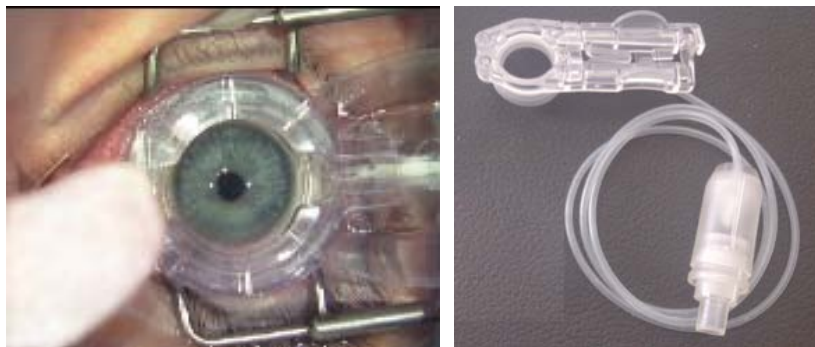


Figura 72: Anillo de succión empleado en el láser de femtosegundo Victus. Está formado por un anillo y un tubo con un depósito de vacío.

Acto seguido se busca la presión y el centrado óptimos entre el ojo del paciente, ya conseguida la succión mediante el anillo, y el cono de interfase que sobresale de la plataforma, antes de proceder a la presión del pedal, por parte del cirujano, que controla los disparos del láser de *fs*.

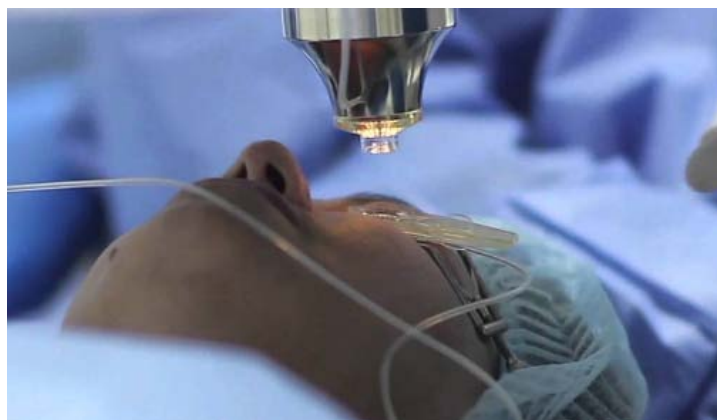


Figura 73. Mediante los mandos de la camilla el cirujano encaja el cono de interfase perpendicularmente en el anillo de succión que mantiene inmóvil el ojo del paciente

Previamente se programan los parámetros del láser de *fs* para la creación del flap. En este caso, en todos los pacientes inscritos en este grupo se programó un flap con las siguientes características: diámetro: 9,0 mm; profundidad: 120 μ m; posición de la bisagra: 90°; tamaño de la bisagra: 60° y angulación del corte (rim) de 90° (Figura 74).

El proceso de creación del flap dura aproximadamente 40 segundos. Primero se crea el lecho estromal (bed) para después crear el corte lateral (rim). Cuando el láser de *fs* termina este proceso, tras pocos minutos (mientras se le retira al paciente el anillo y se gira la camilla hacia el láser excimer) se reabsorben las burbujas de la capa de burbujas opacas (OBL: *Opaque Bubble Layer*) en el plano de la fotodisrupción (ver punto 1.3.1.3.3).



Figura 74. Imagen del flap creado adjunta al informe de los parámetros programados para cada paciente de la plataforma Victus

Una vez bajo el microscopio del láser excimer se hace un reconocimiento del iris del paciente gracias a dos cámaras infrarrojas insertadas en la camilla (en el preoperatorio se toma una imagen del iris de cada ojo del paciente a través un dispositivo en consulta) para asegurar en todo momento el buen centrado de la ablación gracias al sistema de seguimiento ACE y se procede a levantar el flap recién creado por el láser de *fs*.

Se realiza la fotoablación con el láser excimer TECHNOLAS 217 z100 P[®] sobre el estroma subyacente según los parámetros programados (Figura 75).

Finalizado el tratamiento corrector se lava la entrecara, se recoloca el flap y se “plancha” el mismo con una hemosteta humedecida asegurando la ausencia de pliegues.

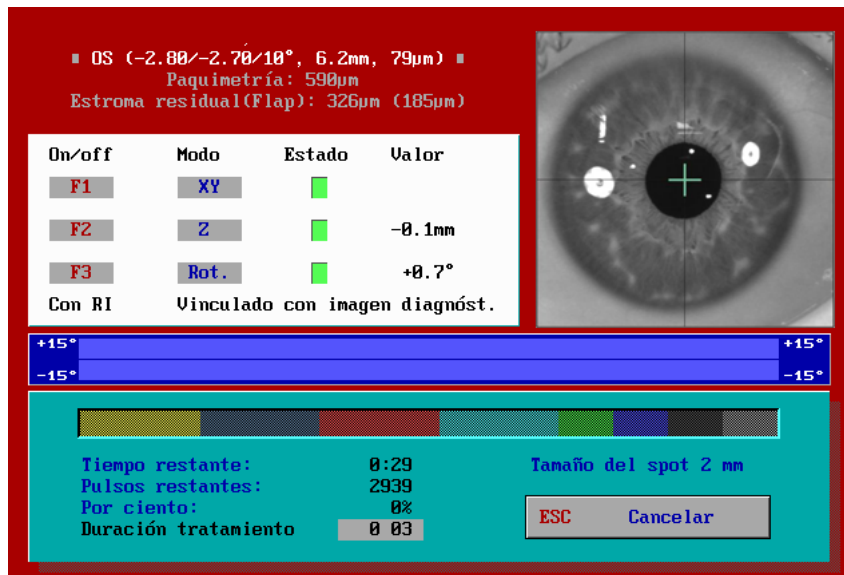


Figura 75. Pantalla del láser excimer TECHNOLAS 217 z100 P[®] con los parámetros de ablación programados. El iris del paciente ha sido reconocido por las cámaras infrarrojas del láser

Una vez finalizada la intervención se instaura un tratamiento que el paciente debe cumplir una vez llegue a su domicilio: un antibiótico, Vigamox colirio (Moxifloxacino, 5 mg/ml, Alcon), 1 gota en cada ojo operado 3 veces al día durante 1 semana; un corticoide, Colircusí Dexametasona colirio (1 mg/ml, Alcon), durante 4 semanas en pauta descendente (4-3-2-1); y un lubricante, Artelac Splash (ácido hialurónico al 0,24 %, B&L), a demanda. El tratamiento puede realizarse sólo durante el día, respetando el sueño nocturno. El paciente hará vida reposada, evitando frotarse el ojo operado y dormir con los protectores durante la primera semana.

Se realizan controles establecidos para esta técnica a las 24 horas y al mes de la intervención si no se presentan complicaciones en el postoperatorio.

3.4.2.- PRK

El grupo de los pacientes sometidos a la técnica PRK fueron intervenidos en el mismo quirófano y, por tanto, bajo las mismas condiciones de esterilidad, temperatura y humedad que los del grupo del FEMTOLASIK.

En la técnica PRK (descrita en el punto 1.3.1.3.1) los pacientes siguen el mismo protocolo preoperatorio y anestésico que en el FEMTOLASIK.

Una vez tendido y centrado el paciente en la camilla se coloca un blefarostato en el ojo a intervenir tras el aislamiento de las pestañas con unas tiras adhesivas y la oclusión del ojo contralateral con el paño quirúrgico.

Se superpone en la córnea un anillo (marcador de zona óptica corneal. Figura 76) y se rellena con alcohol etílico al 20%. Tras 25 segundos se retira el alcohol con una hemosteta.



Figura 76. Instilación de alcohol al 20% sobre la córnea contenido en un anillo de 9,0 mm durante 25 segundos para debilitar la unión entre el epitelio y la capa de Bowman

Con una hemosteta seca se retira el epitelio con cierta facilidad gracias al debilitamiento de la unión entre el mismo y la capa de Bowman por acción del alcohol (Figura 77).



Figura 77. Desepitelización mediante una hemosteta dejando una zona amplia y de bordes definidos para la actuación del láser excimer a continuación

Posteriormente se aplica el láser excimer TECHNOLAS 217 z100 P[®] con el perfil de ablación fijado sobre la membrana de Bowman y el estroma subyacente, tras el cual se somete al lecho estromal residual a una impregnación de Mitomicina C (10 segundos por cada dioptría ablacionada aproximadamente) con el fin de disminuir la incidencia de aparición de turbidez corneal o haze.

Finalmente se lava la zona central ablacionada con solución salina abundante y se adapta una lente de contacto terapéutica neutra (Horizont, Tiedra).

Finalizada la cirugía se instaura un tratamiento que el paciente debe cumplir una vez llegue a su domicilio: un analgésico potente, Liryca (150 mg: 1 comprimido vía oral cada 12 horas, con un máximo de 5); un antibiótico, Vigamox colirio

(Moxifloxacino, 5 mg/ml, Alcon), 1 gota en cada ojo operado 3 veces al día durante 1 semana; un corticoide, Colircusí Dexametasona colirio (1 mg/ml, Alcon), durante 4 semanas en pauta descendente (4-3-2-1); un lubricante, Artelac Splash (ácido hialurónico al 0,24 %, B&L), a demanda; y un AINE, Yellox colirio (0,9 mg/ml, B&L), 1 gota en cada ojo operado 2 veces al día, de la cuarta a la octava semana. El tratamiento puede realizarse sólo durante el día, respetando el sueño nocturno. El paciente hará vida reposada, evitando frotarse el ojo operado y dormir con los protectores durante la primera semana.

Se realizan controles establecidos para esta técnica a las 72 horas, período normalmente suficiente para la reepitelización y retirada de la lente terapéutica, al mes y a los dos meses de la intervención si no se presentan complicaciones en el postoperatorio.

3.5.- MEDIDAS Y PARÁMETROS UTILIZADOS

Los parámetros más reproducibles de la reciente actualización del Corvis ST, junto a los obtenidos de la integración de este dispositivo con el Pentacam HR, recogidos en la pantalla BIOMECHANICAL / TOMOGRAPHIC ASSESSMENT (ARV), como se ha explicado en el punto 1.7.3, que han sido analizados estadísticamente se describen a continuación:

- **K Max:** Representa la máxima curvatura sagital anterior. Es el parámetro más comúnmente utilizado para detectar o documentar la progresión ectásica. Medido en dioptrías (D).^{428,429}
- **DAR: Deflection Amplitud Ratio.** Ratio de Amplitud de Deflexión. Es la relación entre la deflexión corneal central y el promedio de 2 puntos situados a 1,0 mm (DAR1) ó 2,0 mm (DAR2) a ambos lados del centro. Las córneas más rígidas tendrían un DA más bajo porque el centro corneal y la córnea a 1,0 ó 2,0 mm se desvían al mismo tiempo, mientras que un DA más alto indica que la córnea central desvía más que la media de los otros 2 puntos, lo que corresponde a un tejido más blando.⁴⁹³
- **ARTh: Ambrósio Relational Thickness horizontal.** Espesor relacional horizontal de Ambrosio. El espesor corneal se mide mediante la imagen horizontal de Scheimpflug. Esto permite el cálculo de la tasa de aumento del espesor corneal desde el ápex hacia los lados nasal y temporal. La caracterización del perfil del espesor permite el cálculo del espesor relacional de Ambrósio a través del meridiano horizontal, que es una simplificación relativa de los cálculos de grosor relacional tomográfico también aportados por el Pentacam (ver punto 1.7.1.4.3 de esta tesis).⁴⁹²
- **bPIO:** Valor de la PIO independiente de la rigidez ocular, menos dependiente de las propiedades oculares y, por consiguiente, una PIO biomecánicamente corregida. Medida en mmHg.⁴⁹⁶

- **SP-A1: *Stiffness Parameter-A1***. Parámetro de rigidez en la primera aplanación. Se define como la presión resultante en la primera aplanación de la diferencia entre la presión del soplo de aire en la superficie corneal y la PIO corregida biomecánicamente, dividida por la amplitud de deflexión. Se determina utilizando el desplazamiento del ápex desde el estado de reposo hasta el primer aplanamiento. Este valor ha sido clínicamente comprobado como útil en la valoración de QC con la más alta sensibilidad y especificidad de cada uno de los valores del parámetro. Valores más altos indican córneas más rígidas. Medida en mmHg/mm.⁴⁹⁷
- **CBI: *Corvis Biomechanical Index***. El Índice Biomecánico Corvis es un índice normalizado de 0 (normal) a 1 (anómalo) que combina los siguientes parámetros: relación de amplitud de deformación a 1,0 y 2,0 mm, velocidad de aplanamiento 1, desviación estándar de la amplitud de deformación en la máxima concavidad, ARTh y un nuevo parámetro de rigidez. Valores inferiores a 0,25 indican un bajo riesgo de ectasia, entre 0,25 y 0,5 indican un riesgo moderado y por encima de 0,5 un alto riesgo de ectasia.⁵⁰⁶
- **TBI: *Tomographic Biomechanical Index***. El Índice Tomográfico y Biomecánico, calculado a partir de parámetros topográficos y biomecánicos, para optimizar la detección de ectasia, se basa en un método de inteligencia artificial (método de bosque aleatorio con validación cruzada leave-one-out). Los valores de 0,3 a 0,5 son sospechosos de ectasia, mientras que los valores > 0,5 tienen un gran riesgo de ectasia.⁵⁵⁸
- **BAD-D: *Belin-Ambrósio Enhanced Ectasia Display***. Calculado mediante análisis de regresión lineal en base a varios índices tomográficos: elevación anterior, elevación posterior, grosor de la córnea en el punto más delgado (TP), el desplazamiento del TP y la progresión paquimétrica. Valores $\geq 1,6$ son sospechosos de ectasia, mientras que valores > 3,0 son altamente sospechosos de ectasia.⁴⁴⁷

Los datos derivados de la programación quirúrgica son:

- **CCT: *Central Corneal Thickness***. Grosor corneal central (también representado por PQT). Medido en μm .
- **EQ. ESF: El Equivalente Esférico** se define como la refracción esférica que conjuga la retina con el círculo de menor difusión del Conoide de Sturm, es decir, la potencia esférica con la que el paciente con astigmatismo alcanzaría mejor agudeza visual. En términos prácticos es la suma de la esfera (miopía en nuestro estudio) más la mitad del astigmatismo en dioptrías.

- **PTA: *Percentage Tissue Altered***. Porcentaje de tejido alterado. Para su cálculo se tuvieron en cuenta la Profundidad de Ablación (DA), dato reportado por la hoja de programación del láser excimer en función de la curvatura media y la asfericidad corneales, el valor esfero-cilíndrico del error refractivo a corregir, la zona óptica elegida y el perfil de ablación, y la Paquimetría medida con el Corvis ST, antes mencionada.

3.6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos para cada variable fueron exportados al programa Microsoft® Office Excel 2007 para agrupar y manejar ordenadamente todo lo recopilado, tanto del Pentacam HR como del Corvis ST, así como de las historias clínicas de los pacientes.

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables recogidas, calculando medidas de tendencia central y dispersión. Puesto que las variables implicadas están medidas en escala de intervalo además de diagrama de caja y bigote.

Para el objetivo de comparar la efectividad de los tipos de cirugía en los estratos de PTA se han realizado test de comparación de medias para muestras relacionadas. En función de si la distribución de las diferencias de cada uno de los pares considerados siga o no una distribución normal se han utilizado pruebas paramétricas o no paramétricas. La prueba no paramétrica para dos muestras relacionadas que permite comprobar si hay diferencias entre las distribuciones de dos poblaciones es la prueba de *Wilcoxon*, que nos permitirá estudiar si podemos considerar que dos componentes presentan o no diferencias en cuanto a su distribución. Esta prueba se basa en la suma de rangos y es necesario que las variables sean medibles en al menos una escala ordinal. En los casos en que las distribuciones de las diferencias sigan una distribución normal se aplicará la prueba T para dos muestras relacionadas.

Para comparar las cirugías FEMTOLASIK y PRK en rangos de equivalente esférico se ha calculado la diferencia de los momentos posterior y previo a la aplicación de la técnica quirúrgica, en cada tipo de cirugía, de las variables objeto de estudio y se han aplicado técnicas paramétricas (Prueba T para muestras independientes) y no paramétricas (Prueba U de *Mann-Whitney*) en función de los resultados del estudio de la normalidad.

En función del tamaño de la muestra en cada subgrupo se ha estudiado la normalidad de las distribuciones mediante el test de *Shapiro-Wilks* o el test de *Kolmogorov-Smirnov* que permite contrastar para cada par de variables la hipótesis de que las diferencias entre dos momentos proceden o no de poblaciones normales.

Para las variables que sigan una distribución normal, dentro de las técnicas paramétricas, vamos a utilizar la *Prueba T para muestras relacionadas*. Para aquellas

variables para las cuales no haya sido posible asumir normalidad utilizaremos técnicas no paramétricas, concretamente pruebas no paramétricas para dos muestras relacionadas. Este tipo de pruebas permite analizar datos provenientes de diseños con medidas repetidas, ajustándose a diseños del tipo antes-después. La prueba no paramétrica para dos muestras relacionadas que permite comprobar si hay diferencias entre las distribuciones de dos poblaciones es la prueba de *Wilcoxon*.

El primer paso es calcular la diferencia de los momentos post y preoperatorios en cada una de las variables objeto de estudio.

La prueba T para dos muestras relacionadas permite contrastar hipótesis referidas a la diferencia entre dos medias relacionadas. Disponemos de una población de diferencias con media μ_D , obtenida al restar las puntuaciones del mismo grupo de casos medida en dos momentos diferentes (de ahí que hablemos de muestras relacionadas). Utilizamos la media obtenida de las esas diferencias para contrastar la hipótesis de que la media μ_D de la población de diferencias es nula.

El estadístico obtenido para el contraste de hipótesis se distribuye según el modelo t de Student con n-1 grados de libertad (número de observaciones) y, por tanto, nos permite conocer la probabilidad asociada a los diferentes valores que es posible obtener en muestras aleatorias de tamaño n. Para que el valor del estadístico obtenido se ajuste apropiadamente al modelo de distribución de probabilidad t de Student, es necesario que la población de diferencias sea normal.

La prueba de Wilcoxon permite estudiar si los componentes de cada pareja (dos medidas sobre el mismo individuo) se parecen entre sí. La prueba de *Wilcoxon* se basa en la suma de rangos, y es necesario que las variables sean medibles en, al menos, una escala ordinal. La hipótesis nula del contraste se basa en que las muestras proceden de poblaciones con la misma distribución de probabilidad; la hipótesis alternativa establece que hay diferencias respecto a la tendencia central de las poblaciones y puede ser direccional o no. El contraste se basa en el comportamiento de las diferencias entre las puntuaciones de los elementos de cada par asociado, teniendo en cuenta no sólo el signo, sino también la magnitud de la diferencia.

Si la diferencia entre las puntuaciones de la pareja i-ésima es nula la pareja correspondiente se elimina del análisis, de forma que el tamaño de la muestra es n, el número de diferencias no nulas. A continuación se asignan rangos desde 1 hasta n atendiendo únicamente al valor absoluto de las diferencias y se suman los rangos correspondientes a las diferencias positivas y a las diferencias negativas por separado. Si la hipótesis nula es cierta, las distribuciones a comparar tienen el mismo valor central y es de esperar que los rangos se distribuyan aleatoriamente entre las diferencias positivas y negativas y, por tanto, que ambas sumas de rangos sean aproximadamente iguales. El estadístico de prueba es la menor de las dos sumas de rangos. El estadístico de prueba es el valor Z que se distribuye según una normal tipificada. Para el nivel de significación deseado, en nuestro caso 0.05 se rechazará la

hipótesis nula si Z pertenece a la región crítica localizada en las dos colas o en una cola de la normal tipificada, según la naturaleza de la hipótesis alternativa.

La prueba T para dos muestras independientes permite contrastar hipótesis referidas a la diferencia entre dos promedios independientes. Dadas dos poblaciones normales, con medias μ_1 y μ_2 , de cada una de las cuales seleccionamos una muestra aleatoria (de tamaños n_1 y n_2). Tras esto, utilizamos las medias muestrales para contrastar la hipótesis de que las medias poblacionales μ_1 y μ_2 son iguales.

La prueba T que permite contrastar *esta hipótesis de igualdad de medias* no es otra cosa que una tipificación de la diferencia entre las dos medias muestrales que se obtiene restando a esa diferencia su valor esperado en la población y dividiendo el resultado por el error típico de la diferencia.

El estadístico o prueba T tiene dos versiones que se diferencian en la forma concreta de estimar el error típico. Si suponemos que las varianzas poblacionales son iguales el estadístico T resultante se distribuye según el modelo de probabilidad t de Student con $n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad. Si no podemos suponer que las varianzas poblacionales son iguales, entonces T sigue siendo una variable distribuida según el modelo de probabilidad t de Student, pero los grados de libertad de la variable necesitan ser estimados, para lo cual se utiliza una ecuación propuesta por *Welch*. Para decidir si podemos o no suponer varianzas poblacionales iguales, el procedimiento Prueba T para muestras independientes, además de ofrecer las dos versiones del estadístico T, proporciona la prueba de *Levene* sobre igualdad de varianzas. Supondremos o no varianzas iguales (y, por tanto utilizaremos una u otra versión del estadístico T) dependiendo de la conclusión a la que nos lleve la prueba de *Levene*.

La prueba U de Mann-Whitney¹ es una excelente alternativa a la prueba T sobre diferencia de medias cuando: no se cumplen los supuestos en los que se basa la prueba *t* (normalidad y homocedasticidad) o no es apropiado utilizar la prueba *t* porque el nivel de medida de los datos es ordinal.

Consideremos dos muestras independientes, de tamaño n_1 y de tamaño n_2 respectivamente, extraídas de la misma población. Dadas las $n = n_1 + n_2$ observaciones y, como si se tratara de una sola muestra, asignamos rangos R_i a las n puntuaciones (un 1 a la más pequeña, un 2 a la más pequeña de las restantes,...; resolviendo los empates asignando el rango promedio), tendremos n_1 rangos R_{i1} (los n_1 rangos correspondientes a las observaciones de una muestra) y n_2 rangos R_{i2} (los n_2 rangos correspondientes a las observaciones de la otra muestra). Consideremos ahora los estadísticos $S_1 =$ “suma de los rangos asignados a la muestra 1” y $S_2 =$ “suma de los rangos asignados a la muestra 2”. El estadístico U adopta la siguiente forma en cada grupo:

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - S_1 \quad \text{y} \quad U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - S_2$$

Puesto que suponemos que las dos muestras se han extraído de dos poblaciones idénticas, cabe esperar que U_1 y U_2 sean aproximadamente iguales (excepto en la cantidad atribuible a las fluctuaciones propias del azar muestral). Si U_1 y U_2 son muy distintos, existirá cierta evidencia de que las muestras proceden de poblaciones distintas. Por tanto, la hipótesis nula de que ambos promedios poblacionales son iguales podría rechazarse si U_1 (o U_2) es demasiado grande o demasiado pequeño.

Para determinar esto último, podemos basar nuestra decisión en la probabilidad concreta asociada al estadístico U:

$$U = U_1 \text{ si } U_1 < n_1 n_2 / 2$$

$$U = U_2 \text{ si } U_1 > n_1 n_2 / 2$$

Con muestras pequeñas ($n < 30$) el SPSS ofrece el nivel crítico bilateral exacto asociado al estadístico U, el cual se obtiene multiplicando por 2 la probabilidad de obtener valores menores o iguales que U (esta probabilidad se calcula utilizando el algoritmo de *Dineen y Blakesley*).

Con muestras grandes ($n > 30$), el SPSS ofrece una tipificación del estadístico U (incluyendo corrección por empates) que se distribuye aproximadamente $N(0, 1)$.

El nivel de significación estadística considerado para todos los análisis ha sido 0,05.

Los datos han sido analizados con el software IBM SPSS Statistics 20 y con el software R (<https://www.rstudio.com/>).

4.- Resultados

4.- Resultados

4.1.- ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS PRE Y POSTQUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES DE FEMTOLASIK POR ESTRATIFICACIÓN DE PTA

Con el fin de comparar las variables objetivo antes y después de la aplicación de la técnica quirúrgica FEMTOLASIK en primer lugar debemos estudiar si las distribuciones de las distintas variables siguen o no una distribución normal. El resultado que obtengamos respecto al estudio de la normalidad va a determinar el tipo de pruebas que se ha de utilizar para comparar las distribuciones de ambos momentos.

Vamos a distinguir los siguientes grupos: ojos con porcentaje de tejido alterado (PTA) inferior al 35% (Grupo FL1) y ojos con más del 35% (máximo 40%, Grupo FL2) de PTA. En primer lugar comprobaremos la normalidad de cada una de las variables y posteriormente aplicaremos la técnica adecuada en función de que se verifique o no el supuesto de normalidad.

4.1.1.- Porcentaje de tejido alterado (PTA) < 35% (Grupo FL1)

Normalidad

La Tabla 7 ofrece los estadísticos de *Kolmogorov-Smirnov* y de *Shapiro-Wilk* acompañados de sus correspondientes niveles críticos (Sig. = Significación, que equivale al p-valor). Ambos permiten contrastar la hipótesis nula de que los datos muestrales proceden de poblaciones normales. Rechazaremos la hipótesis de normalidad cuando el nivel crítico (Sig.) sea menor que el nivel de significación establecido (en nuestro caso 0,05). Dado el tamaño muestral disponible interpretamos los resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para las variables analizadas, sólo los estadísticos correspondientes a las variables *Ambrosio Relational Thickness horizontal* (ARTh), el Índice Biomecánico Corvis (CBI) y el Equivalente Esférico (Eq. ESF) tienen asociados niveles críticos menores que 0,05, lo que debe llevarnos a concluir que las muestras obtenidas para estas variables no proceden de poblaciones normales. Para el resto de variables podemos asumir normalidad de las distribuciones.

Pruebas de normalidad ^a						
	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Pachy	0,063	71	,200*	0,988	71	,722
K Max	0,068	71	,200*	0,991	71	,906
DAR	0,084	71	,200*	0,974	71	,155
ARTh	0,142	71	,001	0,886	71	,000
bPIO	0,089	71	,200*	0,957	71	,016
SP A1	0,074	71	,200*	0,988	71	,754
CBI	0,252	71	,000	0,686	71	,000
TBI	0,066	71	,200*	0,976	71	,191
BAD-D	0,077	71	,200*	0,983	71	,454
Eq. ESF	0,138	71	,002	0,959	71	,020

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA <35%

b. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 7. Pruebas de normalidad de las variables par el grupo FL1

Procedemos a analizar aquellas variables con distribuciones normales. En la Tabla 8 se muestran algunos estadísticos descriptivos. A simple vista observamos que el espesor medio de la muestra de las diferencias es de -62,2 μm , lo cual significa que el espesor de la córnea era superior antes de la aplicación de la cirugía. En el caso del *Stiffness Parameter* (SP-A1) obtenemos un promedio también negativo con una magnitud de -14,25 puntos. Como se observa el resto de promedios oscila entre los -0,97 puntos de la K Max y 1,02 del BAD-D.

Estadísticos para una muestra ^a				
	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Pachy	71	-62,18	19,70	2,34
K Max	71	-0,97	0,78	0,09
DAR	71	0,03	0,11	0,01
bPIO	71	-0,03	2,32	0,28
SP A1	71	-14,25	14,20	1,68
TBI	71	0,43	0,27	0,03
BAD-D	71	1,02	0,56	0,07

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA <35%

Tabla 8. Descriptivos de las diferencias POST-PRE para el grupo FL1

La Tabla 9 ofrece un resumen de la prueba T, con el valor propuesto para la media poblacional (Valor de prueba = 0). Las primeras columnas contienen el valor del estadístico (t), sus grados de libertad (gl) y el nivel crítico bilateral (Significación bilateral). El nivel crítico muestra el grado de compatibilidad entre el valor poblacional

propuesto y la información muestral disponible: si el nivel crítico es pequeño (menor que 0,05), concluiremos que los datos se muestran incompatibles con la hipótesis de que el verdadero valor de la media poblacional es el propuesto (el valor nulo).

Prueba para una muestra^a

	Valor de prueba = 0					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Pachy	-26,599	70	0,000	-62,18	-66,85	-57,52
K Max	-10,480	70	0,000	-0,97	-1,16	-0,79
DAR	2,411	70	0,019	0,03	0,01	0,05
bPIO	-,092	70	0,927	-0,03	-0,58	0,52
SP A1	-8,460	70	0,000	-14,25	-17,61	-10,89
TBI	13,488	70	0,000	0,43	0,36	0,49
BAD-D	15,434	70	0,000	1,02	0,89	1,15

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA <35%

Tabla 9. Resumen de la prueba T para el grupo FL1

En este caso, el nivel crítico bPIO vale 0,927, puesto que es mayor que 0,05, no podemos rechazar como verdadero el valor propuesto. Podemos concluir, por tanto, que los datos muestrales para la diferencia bPIO pueden haber sido extraídos de una población con media 0. Este hecho es equivalente a afirmar que las distribuciones de bPIO antes y tras la cirugía con FEMTOLASIK son iguales.

Para el resto de variables el nivel crítico es inferior a 0,05, por lo que podemos rechazar la hipótesis de igualdad de medias y concluir que para las variables Pachy, K Max, DAR, SP- 1, TBI y BAD-D se producen diferencias en los valores promedios previos y posteriores a la cirugía FEMTOLASIK y estas diferencias son estadísticamente significativas.

La siguiente columna muestra la diferencia entre la media muestral y el valor de prueba. Esta diferencia es el numerador de la prueba T. Y a continuación aparecen los límites inferior y superior del intervalo de confianza (calculado al 95%) para la diferencia. Estos límites también permiten decidir sobre el valor propuesto para la media poblacional: si los límites incluyen el valor cero, podemos concluir que los datos muestrales son compatibles con el valor poblacional propuesto y, en consecuencia, mantener H0 (no existen diferencias antes-después); si los límites no incluyen el valor cero, debemos concluir que los datos son incompatibles con el valor propuesto y, consecuentemente, rechazar H0.

En las variables en las cuales concluimos que se producen diferencias estadísticamente significativas sólo hemos de analizar el signo y la magnitud de esas

diferencias de medias para concluir si el tipo de cirugía analizada afecta positiva o negativamente. (NOTA: Hay que tener en cuenta que las variables diferencia se han calculado como el momento posterior menos el previo). Así, para las variables DAR, TBI y BAD el promedio de las diferencias es positivo por lo que en media los valores posteriores a la cirugía son superiores a los previos.

Pasamos a aplicar las pruebas no paramétricas a aquellas variables que no cumplen el supuesto de normalidad (ARTh, CBI y Eq. ESF (D)). Como se ha comentado vamos a centrarnos en la prueba de *Wilcoxon*. Recordemos que la hipótesis nula del contraste se basa en que las muestras proceden de poblaciones con la misma distribución de probabilidad; la hipótesis alternativa establece que hay diferencias respecto a la tendencia central de las poblaciones y puede ser direccional o no.

a.- ARTh

Las dos tablas siguientes (Tablas 10 y 11) contienen información relacionada con la prueba de *Wilcoxon*. La Tabla 10 ofrece algunos estadísticos descriptivos para las dos variables seleccionadas: el número de casos válidos en ambas variables, la media, la desviación típica, el valor más pequeño, el más grande y los cuartiles.

Estadísticos descriptivos ^a								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
ARTh. Post	71	264,196	59,719	152,157	471,595	224,708	245,005	294,289
ARTh. Pre	71	504,412	104,202	323,312	885,161	432,699	491,904	544,352

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA <35%

Tabla 10. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del ARTh para el grupo FL1

La Tabla 11 ofrece el número, media y suma de los rangos negativos y de los rangos positivos. Las notas a pie de tabla permiten conocer el significado de los rangos positivos y negativos. También ofrece el número de empates (casos que no son incluidos en el análisis) y el número total de sujetos.

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
ARTh.Post- ARTh.Pre	Rangos negativos	70 ^a	36,50	2555,00
	Rangos positivos	1 ^b	1,00	1,00
	Empates	0 ^c		
	Total	71		

a. ARTh.Post < ARTh.Pre

b. ARTh.Post > ARTh.Pre

c. ARTh.Post = ARTh.Pre

Tabla 11. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del ARTh para el grupo FL1

En la tabla de los estadísticos de contraste (Tabla 12), el valor tipificado del estadístico de prueba Z es igual a -7,317 y el p-valor = 0,000; por tanto, se rechaza la hipótesis nula y concluimos que existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos distribuciones. Puesto que el número de rangos negativos es superior al de rangos positivos, es decir, hay más observaciones con ARTh posterior que son inferiores al ARTh previo a la cirugía. Por tanto, podemos rechazar la hipótesis de igualdad de promedios y concluir que las variables comparadas difieren significativamente.

Estadísticos de contraste ^a	
	ARTh.Post- ARTh.Pre
Z	-7,317 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	0,000

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

b. Basado en los rangos positivos.

Tabla 12. Estadísticos de contraste del ARTh para el grupo FL1

Para asumir que la dirección de estas diferencias es negativa, es decir, tras la cirugía FEMTOLASIK el espesor medido por *Ambrosio Relational Thickness horizontal* disminuye, vamos a utilizar el test exacto de *Wilcoxon*. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

$H_0: ARTh\ Post > ARTh\ Pre$

$H_1: ARTh\ Post < ARTh\ Pre$

(En este caso hemos aplicado el software libre Rstudio: <https://www.rstudio.com/>)

Exact Wilcoxon signed rank test

Data: FEMTOLASIK_PTA035\$ARTh.1 and FEMTOLASIK_PTA035\$ARTh.2

V = 1, p-value < 2.2e-16

alternative hypothesis: true mu is less than 0

95 percent confidence interval: -Inf -217.2066

sample estimates: (pseudo)median -232.8997

Puesto que obtenemos un p-valor <0,05 rechazamos H_0 , por lo que podemos concluir que tras la cirugía se reduce el espesor medido con ARTh.

b.- CBI

Como podemos observar el Índice Biomecánico Corvis medio en el estado post es superior al estado anterior a la aplicación de la técnica FEMTOLASIK.

Estadísticos descriptivos								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
CBI. Pre	71	0,037	0,103	0,000	0,627	0,000	0,004	0,019
CBI. Post	71	0,834	0,293	0,000	1,000	0,832	0,981	0,997

Tabla 13. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del CBI para el grupo FL1

En este caso el 98,5% de los casos analizados presentan rangos positivos no produciéndose ningún empate, lo que se traduce en que en la mayoría de los casos analizados el CBI posterior es superior al previo.

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
CBI. Post - CBI. Pre	Rangos negativos	1 ^a	1,00	1,00
	Rangos positivos	70 ^b	36,50	2555,00
	Empates	0 ^c		
	Total	71		

a. CBI. Post < CBI. Pre

b. CBI. Post > CBI. Pre

c. CBI. Post = CBI. Pre

Tabla 14. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del CBI para el grupo FL1

La Tabla 15 muestra el estadístico de *Wilcoxon* (*Z*) y su nivel crítico bilateral (Sig. asintót.bilateral). Puesto que el valor del nivel crítico (0,000) es menor que 0,05, podemos rechazar la hipótesis de igualdad de distribuciones y concluir que las variables comparadas difieren significativamente.

Estadísticos de contraste ^a	
CBI. Post - CBI. Pre	
Z	-7,317 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	0,000

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

b. Basado en los rangos negativos.

Tabla 15. Estadísticos de contraste del CBI para el grupo FL1

Igual que en el caso anterior aplicamos el test exacto. En este caso, al obtenerse los rangos positivos, variamos el contraste:

$H_0: CBI_{Post} < CBI_{Pre}$

$H_1: CBI_{Post} > CBI_{Pre}$

```
Exact Wilcoxon signed rank test
data: FEMTOLASIK_PTA035$CBI.1 and FEMTOLASIK_PTA035$CBI.2
V = 2555, p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: true mu is greater than 0
95 percent confidence interval: 0.84 Inf
sample estimates: (pseudo) median 0.886
```

Puesto que obtenemos un p-valor < 0.05 rechazamos H_0 , por lo que podemos concluir que tras la cirugía el CBI es superior.

c.- EQ.ESF

Los resultados para el Equivalente Esférico (Eq. ESF) son los siguientes:

Estadísticos descriptivos								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
EESF. Pre	71	-2,777	0,921	-5,600	-1,350	-3,400	-2,600	-2,000
EESF. Post	71	-0,022	0,271	-0,500	0,500	-0,250	0,000	0,250

Tabla 16. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del EE para el grupo FL1

Obtenemos que el conjunto de rangos de la muestra es positivo, por tanto, el Equivalente Esférico tras la cirugía es superior al momento anterior.

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
EESFD. Post - EESFD. Pre	Rangos negativos	0 ^a	0,00	0,00
	Rangos positivos	71 ^b	36,00	2556,00
	Empates	0 ^c		
	Total	71		

a. EESF. Post $<$ EESF. Pre

b. EESF. Post $>$ EESF. Pre

c. EESF. Post = EESF. Pre

Tabla 17. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del EE para el grupo FL1

Si aplicamos el contraste de *Wilcoxon* obtenemos un p-valor $0,000 < 0.05$ lo que nos lleva a rechazar la hipótesis de igualdad de distribuciones antes y tras la aplicación de la técnica.

Estadísticos de contraste ^a	
EESF. Post - EESF. Pre	
Z	-7,323 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	0,000

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

b. Basado en los rangos negativos.

Tabla 18. Estadísticos de contraste del EE para el grupo FL1

En este caso, al obtenerse los rangos positivos, variamos el contraste:

H_0 : EESF Post < EESF Pre

H_1 : EESF Post > EESF Pre

Exact Wilcoxon signed rank test

data: FEMTOLASIK_PTA035\$EESFD. 1 and FEMTOLASIK_PTA035\$EESFD. 2
 V = 2556, p-value < 2.2e-16
 alternative hypothesis: true mu is greater than 0
 95 percent confidence interval: 2.515 Inf
 sample estimates: (pseudo) median 2.725

Puesto que obtenemos un p-valor $< 0,05$ rechazamos H_0 , por lo que podemos concluir que tras la cirugía FEMTOLASIK en el grupo PTA < 35% el Equivalente Esférico es superior.

4.1.2.- Porcentaje de tejido alterado (PTA) > 35% (Grupo FL2)

Normalidad

La Tabla 19 ofrece los estadísticos de *Kolmogorov-Smirnov* y de *Shapiro-Wilk* acompañados de sus correspondientes niveles críticos (Sig. = Significación). Ambos permiten contrastar la hipótesis nula de que los datos muestrales proceden de poblaciones normales. Rechazaremos la hipótesis de normalidad cuando el nivel crítico (Sig.) sea menor que el nivel de significación establecido (en nuestro caso 0,05).

Para las variables analizadas, los estadísticos correspondientes a las variables Paquimetría corneal (Pachy), Stiffness Parameter (SP-A1) y el Equivalente Esférico (Eq. ESF) tienen asociados niveles críticos superiores a 0,05, lo que debe llevarnos a concluir que no existen evidencias estadísticas para rechazar la hipótesis de normalidad. Para el resto de variables no podemos asumir que procedan de poblaciones normales.

Pruebas de normalidad ^a						
	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Pachy	0,056	79	,200*	0,993	79	,940
K Max	0,100	79	,048	0,937	79	,001
DAR	0,311	79	,000	0,303	79	,000
ARTh	0,109	79	,022	0,941	79	,001
BIOP	0,140	79	,001	0,896	79	,000
SP A1	0,075	79	,200*	0,980	79	,266
CBI	0,329	79	,000	0,485	79	,000
TBI	0,128	79	,003	0,920	79	,000
BAD-D	0,131	79	,002	0,971	79	,072
Eq. ESF	0,083	79	,200*	0,979	79	,229

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA >35%

b. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 19. Pruebas de normalidad de las variables par el grupo FL2

Pasamos a aplicar la prueba T a aquellas variables que presentan una distribución normal. Los estadísticos descriptivos de estas variables obtenidas como diferencia del momento posterior y previo se incluyen a continuación.

Estadísticos para una muestra ^a				
	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Pachy	79	-81,861	24,658	2,774
SP A1	79	-19,201	15,224	1,713
Eq. ESF	79	4,440	1,327	0,149

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA >35%

Tabla 20. Descriptivos de las diferencias POST-PRE para el grupo FL2

Aplicamos la prueba T para un valor de prueba igual cero (variables diferencia igual a cero) respectivamente, es decir, las hipótesis son las siguientes:

H0: Pachy Post = Pachy Pre

H0: SP A1 Post = SP A1 Pre

H0: Eq. ESF Post = Eq. ESF Pre

H1: Pachy Post ≠ Pachy Pre

H1: SP A1 Post ≠ SP A1 Pre

H1: Eq. ESF Post ≠ Eq. ESF Pre

Prueba para una muestra^a

	Valor de prueba = 0					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Pachy	-29,507	78	0,000	-81,861	-87,384	-76,338
SP-A1	-11,210	78	0,000	-19,201	-22,611	-15,791
Eq. ESF	29,738	78	0,000	4,440	4,142	4,737

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA >35%

Tabla 21. Resumen de la prueba T para el grupo FL2

Puesto que obtenemos que Sig. (bilateral) inferior a 0,05 en los tres casos analizados concluimos que existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar la hipótesis nula y concluir que las distribuciones de Paquimetría corneal (Pachy), Stiffness Parameter (SP-A1) y el Equivalente Esférico (Eq. ESF) son distintas antes y después de la aplicación de la cirugía FEMTOLASIK. Si observamos la columna diferencia de medias podemos concluir que estas son negativas y, por tanto, los valores de cada una de las variables a las que hemos hecho referencia son inferiores tras la cirugía.

Para las variables que no podemos concluir que sigan una distribución normal aplicamos *técnicas no paramétricas* (test de Wilcoxon) de la misma forma que en el caso anterior de PTA < 35%.

a.- K Max

En la Tabla 22 se observa que el promedio de la queratometría máxima es superior en la medida tomada antes de aplicar la cirugía. El valor mediano previo a la cirugía es un punto superior al valor obtenido tras aplicar FEMTOLASIK.

	Estadísticos descriptivos							
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
KMax Pre	79	44,745	1,519	41,32	47,66	43,93	44,96	45,71
KMax Post	79	43,986	1,745	40,01	49,26	42,68	44,03	44,98

Tabla 22. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba de la KMax para el grupo FL2

Si analizamos los rangos vemos que el 78,5% son rangos negativos, es decir, las medidas posteriores son inferiores a las previas.

Rangos				
	N	Rango promedio	Suma de rangos	
KMax Post - KMax Pre	Rangos negativos	62 ^a	43,01	2666,50
	Rangos positivos	17 ^b	29,03	493,50
	Empates	0 ^c		
	Total	79		

a. KMax Post < KMax Pre

b. KMax Post > KMax Pre

c. KMax Post = KMax Pre

Tabla 23. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos de la KMax para el grupo FL2

La tabla siguiente muestra el estadístico de *Wilcoxon* (*Z*) y su nivel crítico bilateral (Sig. asintót. bilateral). Puesto que el valor del nivel crítico (0,000) es menor que 0,05, podemos rechazar la hipótesis nula y concluir que la variable K Max difiere significativamente en el momento previo y posterior.

Estadísticos de contraste ^a	
KMax Post - KMax Pre	
Z	-5,310 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	0,000

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

b. Basado en los rangos positivos.

Tabla 24. Estadísticos de contraste de la KMax para el grupo FL2

Para asumir que la dirección de estas diferencias es negativa, es decir, tras la cirugía FEMTOLASIK el valor de queratometría máximo disminuye, vamos a utilizar el test exacto de Wilcoxon. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

H0: KMax Post > KMax Pre

H1: KMax Post < KMax Pre

Exact Wilcoxon signed rank test

data: FEMTOLASIK_PTA35SKMax.1 and FEMTOLASIK_PTA35SKMax.2

V = 493.5, p-value = 8.976e-09

alternative hypothesis: true mu is less than 0

95 percent confidence interval: -Inf -0.63

sample estimates:

(pseudo) median -0.85

Dado que el nivel de significación obtenido en la prueba es inferior al nivel de significación teórico establecido (0,05) podemos rechazar la hipótesis nula y concluir que el Valor de queratometría máximo disminuye.

b.- DAR

Se observan valores muy próximos en los dos momentos de las distribuciones tanto en la media como en la mediana.

Estadísticos descriptivos								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
DAR Pre	79	0,924	0,368	0,686	4,042	0,819	0,890	0,954
DAR Post	79	0,921	0,110	0,595	1,329	0,847	0,935	0,996

Tabla 25. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del DAR para el grupo FL2

Se han obtenido 54 rangos positivos y 25 negativos.

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
DAR Post - DAR Pre	Rangos negativos	25 ^a	38,14	953,50
	Rangos positivos	54 ^b	40,86	2206,50
	Empates	0 ^c		
	Total	79		

a. DAR Post < DAR Pre

b. DAR Post > DAR Pre

c. DAR Post = DAR Pre

Tabla 26. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del DAR para el grupo FL2

Puesto que el valor del nivel crítico (0,002) es menor que 0,05, podemos rechazar la hipótesis de igualdad de distribuciones y concluir que Amplitud de Deflexión difiere significativamente en el momento previo y posterior.

Estadísticos de contraste ^a	
DAR Post - DAR Pre	
Z	-3,062 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	0,002

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

b. Basado en los rangos negativos.

Tabla 27. Estadísticos de contraste del DAR para el grupo FL2

Para asumir que la dirección de estas diferencias es positiva, es decir, que tras la cirugía FEMTOLASIK el Ratio de Amplitud de Deflexión es superior al momento anterior aplicamos el test exacto de Wilcoxon. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

$H_0: DAR_{Post} < DAR_{Pre}$

$H_1: DAR_{Post} > DAR_{Pre}$

Exact Wilcoxon signed rank test

data: FEMTOLASIK_PTA35\$Deflection.1 and FEMTOLASIK_PTA35\$Deflection.2
 $V = 2206$, $p\text{-value} = 0.0009759$
 alternative hypothesis: true μ is greater than 0
 95 percent confidence interval: 0.017 Inf
 sample estimates:
 (pseudo) median 0.03475

Puesto que obtenemos un p-valor $< 0,05$ rechazamos H_0 , por lo que podemos concluir que tras la cirugía la Amplitud de Deflexión aumenta.

c.- ARTh

En la Tabla 28 se pueden observar un conjunto de medidas descriptivas para ARTh en los momentos previo y posterior a la cirugía FEMTOLASIK.

Como podemos observar los valores promedios alcanzados difieren en más de 300 unidades siendo inferior en el momento posterior.

Estadísticos descriptivos								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
ARTh Pre	79	514,041	109,696	332,737	817,555	440,777	493,787	568,116
ARTh Post	79	204,046	44,546	141,013	355,725	169,648	198,874	229,187

Tabla 28. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del ARTh para el grupo FL2

El conjunto total de rangos obtenido es negativo, no produciéndose rangos positivos ni empates.

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
ARTh Post - ARTh Pre	Rangos negativos	79 ^a	40,00	3160,00
	Rangos positivos	0 ^b	0,00	0,00
	Empates	0 ^c		
	Total	79		

- a. ARTh Post < ARTh Pre
- b. ARTh Post > ARTh Pre
- c. ARTh Post = ARTh Pre

Tabla 29. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del ARTh para el grupo FL2

La Tabla 30 muestra el estadístico de *Wilcoxon* (Z) y su nivel crítico bilateral (Sig. asintót. bilateral). Puesto que el valor del nivel crítico obtenido (0,000) es menor que 0,05, podemos rechazar la hipótesis de igualdad de distribuciones y concluir que la variable ARTh difiere significativamente en el momento previo y posterior.

Estadísticos de contraste ^a	
	ARTh Post - ARTh Pre
Z	-7,722 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	0,000

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

b. Basado en los rangos positivos.

Tabla 30. Estadísticos de contraste del ARTh para el grupo FL2

Para asumir que la dirección de estas diferencias es negativa, es decir, tras la cirugía FEMTOLASIK el espesor medido por ARTh disminuye, vamos a utilizar el test exacto de Wilcoxon. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

$H_0: ARTh\ Post > ARTh\ Pre$

$H_1: ARTh\ Post < ARTh\ Pre$

Exact Wilcoxon signed rank test

```
data: FEMTOLASIK_PTA35$ARTh.1 and FEMTOLASIK_PTA35$ARTh.2
V = 0, p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: true mu is less than 0
95 percent confidence interval: -Inf -280.9829
sample estimates: (pseudo) median -299.6978
```

Según los resultados obtenidos mediante el test exacto de Wilcoxon podemos rechazar que el espesor medido mediante el ARTh se ha reducido tras la intervención.

d.- bPIO

Los valores promedios y los valores medianos obtenidos de la presión intraocular están muy próximos, parece que las distribuciones son muy similares.

Estadísticos descriptivos								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
bPIO Pre	79	15,827	2,424	12,2	23,2	14,0	15,2	17,8
bPIO Post	79	15,808	2,744	12,2	27,5	13,8	15,2	17,2

Tabla 31. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba de la bPIO para el grupo FL2

En cuanto a los rangos observamos que se producen 42 rangos negativos, 34 positivos y 3 empates.

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
BIOP Post - BIOP Pre	Rangos negativos	42 ^a	37,71	1584,00
	Rangos positivos	34 ^b	39,47	1342,00
	Empates	3 ^c		
	Total	79		

a. BIOP Post < BIOP Pre

b. BIOP Post > BIOP Pre

c. BIOP Post = BIOP Pre

Tabla 32. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos de la bPIO para el grupo FL2

La Tabla 33 muestra el estadístico de *Wilcoxon* (Z) y su nivel crítico bilateral (Sig. asintót. bilateral). Puesto que el valor del nivel crítico (0,531) es superior a 0,05, debemos concluir que no existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar la igualdad de las distribuciones por tanto, podemos concluir, que las distribuciones de la PIO (presión intraocular) corregida biomecánicamente antes y después de la aplicación de la técnica no difieren.

Estadísticos de contraste ^a	
BIOP Post - BIOP Pre	
Z	-,627 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	0,531

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

b. Basado en los rangos positivos.

Tabla 33. Estadísticos de contraste de la bPIO para el grupo FL2

e.- CBI

En cuanto al Índice Biomecánico Corvis podemos observar que tanto el valor promedio como mediano son superiores en el momento previo a la cirugía.

Estadísticos descriptivos								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
CBI Pre	79	0,054	0,163	0,000	1,000	0,000	0,001	0,013
CBI Post	79	0,946	0,167	0,061	1,000	0,988	0,998	1,000

Tabla 34. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del CBI para el grupo FL2

La mayoría de los rangos de la distribución muestral son positivos lo que significa que son superiores en el momento posterior al previo.

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
CBI Post - CBI Pre	Rangos negativos	1 ^a	3,00	3,00
	Rangos positivos	77 ^b	39,97	3078,00
	Empates	1 ^c		
	Total	79		

a. CBI Post < CBI Pre

b. CBI Post > CBI Pre

c. CBI Post = CBI Pre

Tabla 35. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del CBI para el grupo FL2

Dado los resultados obtenidos podemos concluir que las distribuciones del CBI difieren.

Estadísticos de contraste ^a	
	CBI Post - CBI Pre
Z	-7,660 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	0,000

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

b. Basado en los rangos negativos.

Tabla 36. Estadísticos de contraste del CBI para el grupo FL2

Para asumir que la dirección de estas diferencias es positiva, es decir, tras la cirugía FEMTOLASIK el CBI aumenta, vamos a utilizar el test exacto de *Wilcoxon*. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

H_0 : CBI Post < CBI Pre

H_1 : CBI Post > CBI Pre

Exact Wilcoxon signed rank test

data: FEMTOLASIK_PTASCBI.1 and FEMTOLASIK_PTASCBI.2
 V = 11163, p-value < 2.2e-16
 alternative hypothesis: true mu is greater than 0
 95 percent confidence interval: 0.908 Inf
 sample estimates:
 (pseudo) median 0.93275

Aceptamos la hipótesis alternativa: el Índice Biomecánico Corneal aumenta tras la cirugía FEMTOLASIK.

f.-TBI

A continuación se presentan algunos estadísticos del Índice Biomecánico Tomográfico.

Estadísticos descriptivos								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
TBI Pre	79	0,079	0,138	0,000	0,690	0,000	0,010	0,110
TBI Post	79	0,704	0,273	0,070	1,000	0,430	0,740	0,980

Tabla 37. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del TBI para el grupo FL2

En el caso del TBI obtenemos 78 rangos positivos, es decir, valores superiores tras aplicar la cirugía.

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
TBI Post - TBI Pre	Rangos negativos	1 ^a	2,00	2,00
	Rangos positivos	78 ^b	40,49	3158,00
	Empates	0 ^c		
	Total	79		

- a. TBI Post < TBI Pre
- b. TBI Post > TBI Pre
- c. TBI Post = TBI Pre

Tabla 38. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del TBI para el grupo FL2

Existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar la igualdad de distribuciones del TBI según los resultados obtenidos con la prueba de los rangos signos de *Wilcoxon*.

Estadísticos de contraste ^a	
TBI Post - TBI Pre	
Z	-7,713 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	0,000

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

b. Basado en los rangos negativos.

Tabla 39. Estadísticos de contraste del TBI para el grupo FL2

Para asumir que la dirección de estas diferencias es positiva, es decir, tras la cirugía FEMTOLASIK el TBI aumenta, vamos a utilizar el test exacto de Wilcoxon. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

H_0 : TBI Post \leq TBI Pre

H_1 : TBI Post $>$ TBI Pre

Exact Wilcoxon signed rank test

data: FEMTOLASIK_PTASTBI.1 and FEMTOLASIK_PTASTBI.2

V = 11150, p-value < 2.2e-16

alternative hypothesis: true mu is greater than 0

95 percent confidence interval: 0.485 Inf

sample estimates: (pseudo) median 0.535

Con un p-valor de 2.2e-16 rechazamos la hipótesis nula concluyendo que tras la cirugía FEMTOLASIK el TBI aumenta.

g.- BAD-D

Estadísticos descriptivos								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
BAD-D Pre	79	0,632	0,456	0,020	1,670	0,250	0,590	1,000
BAD-D Post	79	2,557	0,767	1,020	4,670	1,980	2,430	3,070

Tabla 40. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del BAD-D para el grupo FL2

Los rangos del valor BAD-D son todos positivos, por tanto en el conjunto de la muestra obtenida el BAD-D Post es superior al BAD-D Pre.

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
BAD-D Post –	Rangos negativos	0 ^a	0,00	0,00
BAD-D Pre	Rangos positivos	79 ^b	40,00	3160,00
	Empates	0 ^c		
	Total	79		

a. BADD Post < BADD Pre
b. BADD Post > BADD Pre
c. BADD Post = BADD Pre

Tabla 41. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del BAD-D para el grupo FL2

Existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar la igualdad de distribuciones del BAD-D según los resultados obtenidos con la prueba de los rangos signos de Wilcoxon (p-valor<0,05).

Estadísticos de contraste ^a	
BADD Post - BADD Pre	
Z	-7,722 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	0,000

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon
b. Basado en los rangos negativos.

Tabla 42. Estadísticos de contraste del BAD-D para el grupo FL2

Para asumir que la dirección de estas diferencias es positiva, es decir, tras la cirugía FEMTOLASIK el valor del BAD-D aumenta, vamos a utilizar el test exacto de Wilcoxon. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

H0: BAD-D Post < BAD-D Pre

H1: BAD-D Post > BAD-D Pre

Exact Wilcoxon signed rank test

```
data: FEMTOLASIK_PTASBADD.1 and FEMTOLASIK_PTASBADD.2
V = 11316, p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: true mu is greater than 0
95 percent confidence interval: 1.32 Inf
sample estimates:
(pseudo) median      1.4325
```

Puesto que la significación obtenida es inferior a 0.05 podemos asumir la hipótesis alternativa: $BAD-D Post > BAD-D Pre$.

4.2.- ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS PRE Y POSTQUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES DE PRK POR ESTRATIFICACIÓN DE PTA

Al igual que hemos hecho en el punto 4.1 con la técnica FEMTOLASIK, para comparar las variables objetivo antes y después de la aplicación de la técnica quirúrgica PRK, en primer lugar debemos estudiar si las distribuciones de las distintas variables siguen o no una distribución normal. El resultado que obtengamos respecto al estudio de la normalidad va a determinar el tipo de pruebas que se ha de utilizar para comparar las distribuciones de ambos momentos.

El primer lugar calcularemos la diferencia de los momentos post y prequirúrgicos en cada una de las variables objeto de estudio.

Para la cirugía PRK vamos a estratificar la muestra en ojos con porcentaje de tejido alterado (PTA) < 20%, entre 20% y 25%, y ojos con > 25% de tejido alterado. En primer lugar comprobaremos la normalidad de cada una de las variables y posteriormente aplicaremos la técnica adecuada en función de que se verifique o no el supuesto de normalidad.

4.2.1.- Porcentaje de tejido alterado (PTA) < 20% (Grupo PK1)

Como hemos comentado anteriormente, en una situación general, el primer paso sería comprobar la normalidad de las distribuciones calculadas como diferencia de los dos momentos, posterior y anterior a la cirugía. En el caso que nos ocupa tenemos la peculiaridad de que el tamaño de la muestra es muy reducido, sólo contamos con 6 casos, por lo que las conclusiones que se obtendrían mediante el proceso de inferencia estadística no serían fiables. Así en este caso sólo podemos describir los resultados mediante estadísticos y recomendar el aumento del tamaño muestral en futuras investigaciones.

En la Tabla 43 se incluyen estadísticos para las variables objeto de estudio, obtenidas como diferencia del momento posterior menos el anterior.

	Porcentaje de tejido alterado						
	PTA < 20%; POST-PRE						
	Ratio Amplitud de Deflexión	Ambrosio Relational Thickness	Presión intraocular corregida biome.	Índice Biomecánico Corvis	Índice Biomecánico Tomográfico	Valor Belin-Ambrosio de Ectasia	Equivalente Esférico
N válido	6	6	6	6	6	6	6
Media	-,037	-287,530	-,233	,582	,535	1,012	2,353
Error típico de la media	,052	43,249	,822	,138	,111	,134	,265
Desviación típica	,127	105,939	2,013	,339	,273	,327	,649
Mediana	-,063	-275,405	,150	,555	,515	1,015	2,075
Mínimo	-,218	-416,795	-3,800	,069	,230	,500	1,770
Máximo	,162	-153,605	1,900	,993	,930	1,370	3,400
Percentil 25	-,079	-396,198	-1,000	,417	,270	,830	1,900
Percentil 75	,036	-207,773	1,200	,904	,750	1,340	2,900

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA < 20%

Tabla 43. Estadísticos para las variables de estudio obtenidas como diferencia del momento posterior menos el anterior

4.2.2.- Porcentaje de tejido alterado (PTA) 20% - 25% (Grupo PK2)

Normalidad

La Tabla 44 ofrece los estadísticos de *Kolmogorov-Smirnov* y de *Shapiro-Wilk* acompañados de sus correspondientes niveles críticos (Sig. = Significación). Ambos permiten contrastar la hipótesis nula de que los datos muestrales proceden de poblaciones normales. Rechazaremos la hipótesis de normalidad cuando el nivel crítico (Sig.) sea menor que el nivel de significación establecido (en nuestro caso 0,05). Dado el tamaño muestral disponible interpretamos los niveles de significación obtenidos mediante el test de *Shapiro-Wilks*.

Para las variables analizadas, los estadísticos correspondientes a las variables Paquimetría corneal (Pachy), Índice Biomecánico Corvis (CBI) y el Índice Biomecánico Tomográfico (TBI) tienen asociados niveles críticos inferiores a 0,05, lo que debe llevarnos a concluir que existen evidencias estadísticas para rechazar la hipótesis de normalidad. En estos casos debemos aplicar pruebas no paramétricas. Para el resto de variables podemos asumir que proceden de poblaciones normales y por tanto, estamos en condiciones de aplicar pruebas paramétricas para estudiar si se producen diferencias en las variables de interés entre los dos momentos de la intervención.

Pruebas de normalidad ^a						
	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Pachy	,226	15	,037	,855	15	,021
K Max	,198	15	,116	,941	15	,390
DAR	,152	15	,200*	,940	15	,383
ARTh	,143	15	,200*	,932	15	,296
Bpio	,160	15	,200*	,921	15	,198
SP-A1	,144	15	,200*	,960	15	,699
CBI	,239	15	,021	,800	15	,004
TBI	,263	15	,006	,873	15	,037
BAD-D	,135	15	,200*	,965	15	,781
EQ.ESF	,173	15	,200*	,901	15	,097

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20%-25%

b. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 44. Pruebas de normalidad de las variables par el grupo PK2

Pasamos a aplicar la prueba T a aquellas variables que presentan una distribución normal. Los estadísticos descriptivos de estas variables diferencia se incluyen a continuación.

Estadísticos para una muestra ^a				
	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
K Max	15	-1,422	,595	,154
DAR	15	,110	,109	,028
ARTh	15	-264,938	49,902	12,885
bPIO	15	-2,167	1,902	,491
SP-A1	15	-22,311	11,519	2,974
BAD-D	15	1,527	,489	,126
EQ.ESF	15	3,591	,707	,183

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20%-25%

Tabla 45. Descriptivos de las diferencias POST-PRE para el grupo PK2

Aplicamos la prueba T para un valor de prueba igual cero (variables diferencia igual a cero) respectivamente, es decir, la hipótesis genérica es la siguiente:

$H_0: Post = Pre$

$H_1: Post \neq Pre$

Como se observa en la siguiente tabla obtenemos niveles de significación inferiores a 0,05 para todas y cada una de las variables analizadas mediante esta prueba. Por tanto, podemos asegurar que existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar que las medias de las diferencias entre los dos momentos son nulas.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para la diferencia de medias y los intervalos de confianza correspondientes. De estos valores podemos concluir qué sentido y qué magnitud tienen esas diferencias. Por ejemplo, en el caso del K Max obtenemos un valor de -1,422 lo que implica que los valores previos son superiores a los obtenidos tras la aplicación de la técnica y en promedio ha disminuido 1,42 D.

Prueba para una muestra ^a						
Valor de prueba = 0						
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
K Max	-9,256	14	,000	-1,422	-1,752	-1,092
DAR	3,881	14	,002	,110	,049	,170
ARTh	-20,562	14	,000	-264,938	-292,573	-237,303
bPIO	-4,412	14	,001	-2,167	-3,220	-1,114
SP-A1	-7,502	14	,000	-22,311	-28,689	-15,932
BAD-D	12,094	14	,000	1,527	1,256	1,798
EQ.ESF	19,674	14	,000	3,591	3,199	3,982

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20-25%

Tabla 46. Resumen de la prueba T para el grupo PK2

Para las variables que no podemos concluir que sigan una distribución normal aplicamos *técnicas no paramétricas* (test de *Wilcoxon*).

a.- Paquimetría corneal

En la siguiente tabla se observa que tanto el promedio como la mediana de los valores de paquimetría corneal son superiores en la medida tomada antes de aplicar la técnica PRK que tras su aplicación.

Estadísticos descriptivos ^a								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
Paquimetría corneal POST	15	440,47	28,387	408	518	417,00	437,00	451,00
Paquimetría corneal PRE	15	509,87	18,454	479	546	495,00	507,00	528,00

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20%-25%

Tabla 47. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba de la PQT para el grupo PK2

Si analizamos los rangos observamos que el 100% son rangos negativos, es decir, las medidas previas son superiores a las posteriores.

Rangos ^a				
	N	Rango promedio	Suma de rangos	
PQT POST - PQT PRE	Rangos negativos	15 ^b	8,00	120,00
	Rangos positivos	0 ^c	,00	,00
	Empates	0 ^d		
	Total	15		

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20%-25%

b. Paquimetría corneal POST < Paquimetría corneal PRE

c. Paquimetría corneal POST > Paquimetría corneal PRE

d. Paquimetría corneal POST = Paquimetría corneal PRE

Tabla 48. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos de la PQT para el grupo PK2

La Tabla 49 muestra el estadístico de *Wilcoxon* (Z) y su nivel crítico bilateral (Sig. asintót. bilateral). Puesto que el valor del nivel crítico (0,001) es menor que 0,05, podemos rechazar la hipótesis nula y concluir que la variable PQT corneal difiere significativamente en el momento previo y posterior.

Estadísticos de contraste ^{a,b}	
	Paquimetría corneal POST - Paquimetría corneal PRE
Z	-3,408 ^c
Sig. asintót. (bilateral)	,001

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20%-25%

b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

c. Basado en los rangos positivos.

Tabla 49. Estadísticos de contraste de la PQT para el grupo PK2

Para asumir que la dirección de estas diferencias es positiva, es decir, tras la cirugía PRK el valor de PQT corneal disminuye, vamos a utilizar el test exacto de *Wilcoxon*. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

H0: Paquimetría corneal POST > Paquimetría corneal PRE

H1: Paquimetría corneal POST < Paquimetría corneal PRE

```
> wilcox.exact (PRK_PTA02$Pachy. 1, PRK_PTA02$Pachy. 2,
+             alternative = "l",
+             mu = 0, paired = TRUE, exact = TRUE, correct = TRUE,
+             conf.int = TRUE, conf.level = 0.95)
```

Exact Wilcoxon signed rank test
 data: PRK_PTA02\$Pachy.1 and PRK_PTA02\$Pachy.2
 V = 0, p-value = 3.052e-05
 alternative hypothesis: true mu is less than 0
 95 percent confidence interval: -Inf -60
 sample estimates: (pseudo) median -74.25

Puesto que obtenemos un p-valor = 3,052e-05 < 0, podemos rechazar la hipótesis nula y concluir que los valores de PQT corneal disminuyen tras la cirugía PRK.

b.- CBI

Los valores promedio y mediano posteriores a la aplicación de la técnica son superiores a los del momento previo.

Estadísticos descriptivos ^a								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
CBI POST	15	,985	,041	,841	1,000	,987	,999	1,000
CBI PRE	15	,045	,056	,000	,202	,004	,030	,049

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20%-25%

Tabla 50. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del CBI para el grupo PK2

La totalidad de los rangos obtenidos es positiva lo que implica que el CBI previo a la cirugía PRK es inferior al CBI posterior.

Rangos ^a			
	N	Rango promedio	Suma de rangos
Rangos negativos	0 ^b	,00	,00
Rangos positivos	15 ^c	8,00	120,00
CBI POST – CBI PRE			
Empates	0 ^d		
Total	15		

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20%-25%

b. CBI POST < CBI PRE

c. CBI POST > CBI PRE

d. CBI POST = CBI PRE

Tabla 51. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del CBI para el grupo PK2

Puesto que el valor del nivel crítico (0,001) es menor que 0,05, podemos rechazar la hipótesis de igualdad de distribuciones y concluir que la variable CBI difiere significativamente en el momento previo y posterior.

Estadísticos de contraste ^{a,b}	
CBI POST - CBI PRE	
Z	-3,408 ^c
Sig. asintót. (bilateral)	,001

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20%-25%

b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

c. Basado en los rangos negativos.

Tabla 52. Estadísticos de contraste del CBI para el grupo PK2

Para asumir que la dirección de estas diferencias es positiva, es decir, que tras la cirugía PRK el índice CBI es superior al momento anterior aplicamos el test exacto de Wilcoxon. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

H0: CBI Post < CBI Pre

H1: CBI Post > CBI Pre

```
> wilcox.exact(PRK_PTA02$CBI.1, PRK_PTA02$CBI.2,
+             alternative = "g",
+             mu = 0, paired = TRUE, exact = TRUE, correct = TRUE,
+             conf.int = TRUE, conf.level = 0.95)
```

Exact Wilcoxon signed rank test

```
data: PRK_PTA02$CBI.1 and PRK_PTA02$CBI.2
V = 120, p-value = 3.052e-05
alternative hypothesis: true mu is greater than 0
95 percent confidence interval: 0.9105 Inf
sample estimates: (pseudo) median      0.9555
```

Puesto que obtenemos un p-valor <0,05 rechazamos H0, por lo que podemos concluir que tras la cirugía PRK el CBI aumenta.

c.- TBI

A continuación se presentan algunos estadísticos del índice TBI. En este caso los valores promedio y mediano tras la cirugía son superiores cuando el PTA se encuentra entre el 20% y el 25%.

	Estadísticos descriptivos ^a							
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
TBI PRE	15	,264	,298	,000	1,000	,110	,200	,250
TBI POST	15	,854	,229	,370	1,000	,770	,970	,990

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20%-25%

Tabla 53. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del TBI para el grupo PK2

Como se observa en la tabla de rangos se producen 14 rangos positivos y 1 empate.

Rangos ^a		N	Rango promedio	Suma de rangos
Índice Biomecánico Tomográfico POST - Índice Biomecánico Tomográfico PRE	Rangos negativos	0 ^b	,00	,00
	Rangos positivos	14 ^c	7,50	105,00
	Empates	1 ^d		
	Total	15		

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20%-25%

b. TBI POST < TBI PRE

c. TBI POST > TBI PRE

d. TBI POST = TBI PRE

Tabla 54. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del TBI para el grupo PK2

Según los resultados obtenidos con la prueba de los rangos signos de Wilcoxon, tras obtener un nivel de significación de 0,001 podemos afirmar que existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar la igualdad de distribuciones del TBI .

Estadísticos de contraste ^{a,b}	
Índice Biomecánico Tomográfico POST - Índice Biomecánico Tomográfico PRE	
Z	-3,300 ^c
Sig. asintót. (bilateral)	,001

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA 20-25%

b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

c. Basado en los rangos negativos.

Tabla 55. Estadísticos de contraste del TBI para el grupo PK2

Para asumir que la dirección de estas diferencias es positiva, es decir, tras la cirugía PRK el espesor medido por TBI aumenta, vamos a utilizar el test exacto de *Wilcoxon*. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

H_0 : TBI Post < TBI Pre

H_1 : TBI Post > TBI Pre

```
> wilcox.exact(PRK_PTA02$TBI.1, PRK_PTA02$TBI.2,
+             alternative = "g",
+             mu = 0, paired = TRUE, exact = TRUE, correct = TRUE,
+             conf.int = TRUE, conf.level = 0.95)
```

Exact Wilcoxon signed rank test

data: PRK_PTA02\$TBI.1 and PRK_PTA02\$TBI.2
 V = 105, p-value = 6.104e-05
 alternative hypothesis: true mu is greater than 0
 95 percent confidence interval: 0.485 Inf
 sample estimates: (pseudo) median 0.6775

Puesto que obtenemos un p-valor <0,05 rechazamos H0, por lo que podemos concluir que tras la cirugía PRK el índice TBI aumenta.

4.2.3.- Porcentaje de tejido alterado (PTA) >25% (Grupo PK3)

Normalidad

La Tabla 56 ofrece los estadísticos de *Kolmogorov-Smirnov* y de *Shapiro-Wilk* acompañados de sus correspondientes niveles críticos (Sig. = Significación).

Para las variables analizadas, los estadísticos correspondientes a las variables Ratio de Amplitud de Deflexión (DAR) e Índice Biomecánico Corvis (CBI) tienen asociados niveles críticos inferiores a 0,05, lo que debe llevarnos a concluir que existen evidencias estadísticas para rechazar la hipótesis de normalidad. En estos casos debemos aplicar pruebas no paramétricas. Para el resto de variables podemos asumir que procedan de poblaciones normales y por tanto, estamos en condiciones de aplicar la prueba T para estudiar si se producen diferencias entre los dos momentos de la intervención.

	Pruebas de normalidad ^a					
	Kolmogorov-Smirnov ^b			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Pachy	,078	27	,200*	,971	27	,634
K Max	,118	27	,200*	,963	27	,426
DAR	,185	27	,018	,915	27	,031
ARTh	,107	27	,200*	,927	27	,059
bPIO	,175	27	,034	,966	27	,508
SP-A1	,127	27	,200*	,938	27	,109
CBI	,338	27	,000	,514	27	,000
TBI	,122	27	,200*	,958	27	,330
BAD-D	,101	27	,200*	,972	27	,646
EQ.ESF	,129	27	,200*	,949	27	,206

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA > 25%

b. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 56. Pruebas de normalidad de las variables par el grupo PK3

Pasamos a aplicar la prueba T a aquellas variables que presentan una distribución normal. Los estadísticos descriptivos de estas variables se incluyen a continuación.

Estadísticos para una muestra ^a				
	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Pachy	27	-106,926	22,470	4,324
K Max	27	-1,236	1,846	,355
ARTh	27	-289,061	64,758	12,463
bPIO	27	-,904	2,241	,431
SP-A1	27	-29,963	17,635	3,394
TBI	27	,634	,245	,047
BAD-D	27	2,257	,610	,117
EQ.ESF	27	5,385	1,265	,244

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA > 25%

Tabla 57. Descriptivos de las diferencias POST-PRE para el grupo PK3

Aplicamos la prueba T para un valor de prueba igual cero (variables diferencia igual a cero) respectivamente, es decir, las hipótesis son las siguientes:

H0: Post = Pre

H1: Post ≠ Pre

Como se observa en la siguiente tabla, para los casos en los cuales el PTA es superior al 25%, obtenemos niveles de significación inferiores a 0,05 para todas y cada una de las variables analizadas. Por tanto, podemos asegurar que existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar que las medias de las diferencias entre los dos momentos son nulas.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para la diferencia de medias y los intervalos de confianza correspondientes. De estos valores podemos concluir qué sentido y qué magnitud tienen esas diferencias. Además se incluye un intervalo de confianza para la diferencia de medias.

Prueba para una muestra ^a						
	t	gl	Sig. (bilateral)	Valor de prueba = 0		
				Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Pachy	-24,726	26	,000	-106,926	-115,815	-98,037
K Max	-3,480	26	,002	-1,236	-1,966	-,506
ARTh	-23,194	26	,000	-289,061	-314,678	-263,443
bPIO	-2,095	26	,046	-,904	-1,790	-,017
SP-A1	-8,829	26	,000	-29,963	-36,939	-22,987
TBI	13,468	26	,000	,634	,538	,731
BAD-D	19,238	26	,000	2,257	2,016	2,498
EQ.ESF	22,114	26	,000	5,385	4,884	5,885

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA > 25%

Tabla 58. Resumen de la prueba T para el grupo PK3

Aplicamos las *técnicas no paramétricas* (test de *Wilcoxon*) para comparar el resultado de la técnica PRK en las variables que no podemos concluir que sigan una distribución normal.

a.- DAR

En la siguiente tabla (Tabla 59) se observa que el promedio de la DAR es superior en la medida tomada tras aplicar la cirugía. El valor mediano previo a la cirugía es también inferior al valor obtenido tras aplicar PRK.

	Estadísticos descriptivos ^a							
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
DAR PRE	27	,911	,078	,770	1,036	,855	,888	,999
DAR POST	27	,993	,152	,728	1,454	,906	,995	1,069

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA > 25%

Tabla 59. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del DAR para el grupo PK3

Si analizamos los rangos vemos que el 77,7% son rangos positivos, es decir, las medidas posteriores son superiores a las previas.

	Rangos ^a		
	N	Rango promedio	Suma de rangos
Rangos negativos	5 ^b	10,30	51,50
Rangos positivos	21 ^c	14,26	299,50
DAR POST – DAR PRE	Empates	1 ^d	
Total	27		

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA > 25%

b. DAR POST < DAR PRE

c. DAR POST > DAR PRE

d. DAR POST = DAR PRE

Tabla 60. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del DAR para el grupo PK3

La Tabla 61 siguiente muestra el estadístico de *Wilcoxon* (Z) y su nivel crítico bilateral (Sig. asintót. bilateral). Puesto que el valor del nivel crítico (0,002) es menor que 0,05, podemos rechazar la hipótesis nula y concluir que el DAR difiere significativamente en el momento previo y posterior.

Estadísticos de contraste ^{a,b}	
DAR POST - DAR PRE	
Z	-3,149 ^c
Sig. asintót. (bilateral)	,002

- a. Porcentaje de tejido alterado = PTA > 25%
b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon
c. Basado en los rangos negativos.

Tabla 61. Estadísticos de contraste del DAR para el grupo PK3

Para asumir que la dirección de estas diferencias es positiva, es decir, tras la cirugía PRK la amplitud de deflexión es superior al momento anterior planteamos el siguiente contraste de hipótesis que resolvemos mediante el test exacto de Wilcoxon

H0: Deflection Post < Deflection Pre

H1: Deflection Post > Deflection Pre

```
> wilcox.exact(PRK_PTA02$Deflection.1, PRK_PTA02$Deflection.2,
+ alternative = "g",
+ mu = 0, paired = TRUE, exact = TRUE, correct = TRUE,
+ conf.int = TRUE, conf.level = 0.95)
```

Exact Wilcoxon signed rank test

```
data: PRK_PTA02$Deflection.1 and PRK_PTA02$Deflection.2
V = 113, p-value = 0.0005798
alternative hypothesis: true mu is greater than 0
95 percent confidence interval: 0.051 Inf
sample estimates: (pseudo) median 0.10475
```

Puesto que obtenemos un p-valor <0,05 rechazamos H0, por lo que podemos concluir que tras la cirugía el Ratio de Amplitud de Deflexión aumenta.

b.- CBI

En cuanto al CBI podemos observar que tanto el valor promedio como mediano son superiores en el momento posterior a la cirugía.

	Estadísticos descriptivos ^a							
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
Índice Biomecánico Corvis PRE	27	,082	,185	,000	,788	,001	,005	,055
Índice Biomecánico Corvis POST	27	,997	,008	,958	1,000	,998	,999	1,000

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA > 25%

Tabla 62. Diferencia entre la media muestral y el valor de prueba del CBI para el grupo PK3

La totalidad de los rangos de la distribución muestral son positivos lo que significa que son superiores en el momento posterior al previo.

Rangos ^a		N	Rango promedio	Suma de rangos
	Rangos negativos	0 ^b	,00	,00
Índice Biomecánico Corvis	Rangos positivos	27 ^c	14,00	378,00
POST - Índice Biomecánico Corvis PRE	Empates	0 ^d		
	Total	27		

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA > 25%

b. CBI POST < CBI PRE

c. CBI POST > CBI PRE

d. CBI POST = CBI PRE

Tabla 63. Número, media y suma de los rangos negativos y positivos del CBI para el grupo PK3

Dado los resultados obtenidos podemos concluir que las distribuciones del CBI difieren.

Estadísticos de contraste ^{a,b}	
CBI POST - CBI PRE	
Z	-4,542 ^c
Sig. asintót. (bilateral)	,000

a. Porcentaje de tejido alterado = PTA > 25%

b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

c. Basado en los rangos negativos.

Tabla 64. Estadísticos de contraste del CBI para el grupo PK3

Para asumir que la dirección de estas diferencias es positiva, es decir, tras la cirugía PRK el CBI aumenta, vamos a utilizar el test exacto de *Wilcoxon*. En este caso la hipótesis a contrastar es la siguiente:

H_0 : CBI Post < CBI Pre

H_1 : CBI Post > CBI Pre

```
> wilcox.exact(PRK_PTA03$Deflection.1, PRK_PTA03$Deflection.2,
+             alternative = "g",
+             mu = 0, paired = TRUE, exact = TRUE, correct = TRUE,
+             conf.int = TRUE, conf.level = 0.95)
```

Exact Wilcoxon signed rank test

```
data: PRK_PTA03$Deflection.1 and PRK_PTA03$Deflection.2
V = 299.5, p-value = 0.0004776
alternative hypothesis: true mu is greater than 0
95 percent confidence interval: 0.044 Inf
sample estimates: (pseudo) median 0.06775
```

Puesto que obtenemos un p-valor $<0,05$ rechazamos H_0 , por lo que podemos concluir que tras la cirugía PRK el índice CBI aumenta.

4.3.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS TÉCNICAS FEMTOLASIK Y PRK DE LAS DIFERENCIAS PRE Y POSTQUIRÚRGICAS POR ESTRATIFICACIÓN DE EQUIVALENTE ESFÉRICO

El objetivo es estudiar si se producen diferencias en los resultados de las distintas variables tras la aplicación de las dos técnicas quirúrgicas, FEMTOLASIK y PRK. Con este objetivo vamos a calcular respectivamente para cada tipo de intervención la variable diferencia de los valores del momento posterior a la cirugía menos los valores del momento previo. Para estas variables resultado, en primer lugar estudiaremos si se distribuyen según una normal mediante los test correspondientes y, en función de los resultados obtenidos, utilizaremos la prueba adecuada para estudiar qué técnica es más efectiva en las variables consideradas. Así aplicaremos pruebas paramétricas en el caso de haber obtenido normalidad (prueba *T para muestras independientes*) o, en caso contrario, test no paramétricas (prueba U de *Mann-Whitney*), descritas en el punto 3.6.

Vamos a estratificar la muestra en grupos de grados de miopía o Equivalente Esférico (EE): ojos con EE entre 0,0 y 3,0 D (miopía baja, Grupo 0-3), EE entre 3,0 y 6,0 D (miopía media, Grupo 3-6) y EE entre 6,0 y 9,0 D (miopía alta, Grupo 6-9).

Pasamos a analizar cada una de las variables de interés en las que hemos construido la variable diferencia (momento posterior a la cirugía menos momento previo a la misma).

4.3.1.- Paquimetría corneal (PQT)

En la Tabla 65 se recogen una serie de estadísticos como son el recuento (N), media desviación típica, error típico, mínimo y máximo. Además se incluye un intervalo de confianza al 95%. Estos estadísticos se muestran por cada tipo de cirugía y rango de equivalente esférico.

Descriptivos

Paquimetría corneal									
Rango de Equivalente Esférico	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	-64,63	16,02	5,66	-78,02	-51,23	-86,00	-42,00
	FEMTOLASIK	53	-54,66	17,33	2,38	-59,44	-49,88	-94,00	-11,00
	Total	61	-55,97	17,37	2,22	-60,42	-51,52	-94,00	-11,00
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	-85,41	22,56	4,19	-93,99	-76,83	-121,00	-10,00
	FEMTOLASIK	85	-79,29	19,57	2,12	-83,51	-75,07	-126,00	-35,00
	Total	114	-80,85	20,44	1,91	-84,64	-77,06	-126,00	-10,00
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	-123,64	19,78	5,96	-136,92	-110,35	-154,00	-89,00
	FEMTOLASIK	12	-103,75	28,24	8,15	-121,69	-85,81	-153,00	-63,00
	Total	23	-113,26	26,07	5,44	-124,53	-101,99	-154,00	-63,00

Tabla 65. Estadísticos descriptivos de la PQT en ambas técnicas por estratos de EE

En las siguientes representaciones gráficas (Figuras 81-83) se puede observar la forma de las distribuciones para la variable PQT según el tipo de cirugía aplicada por cada segmento de equivalente esférico.

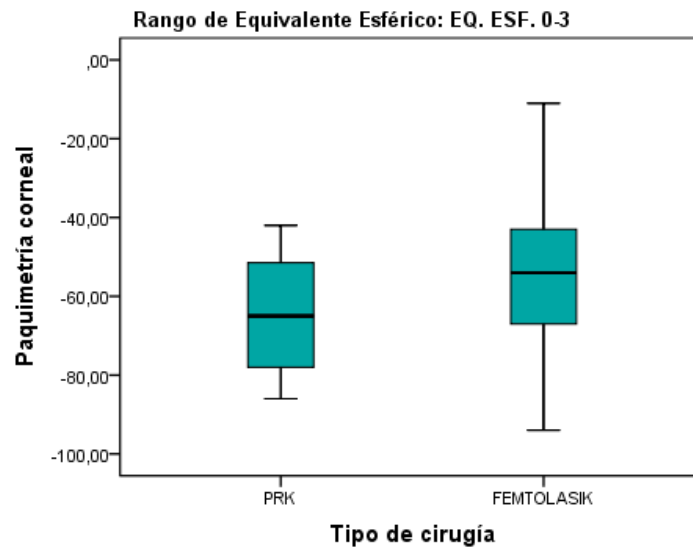


Figura 81. Distribución de la PQT para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3

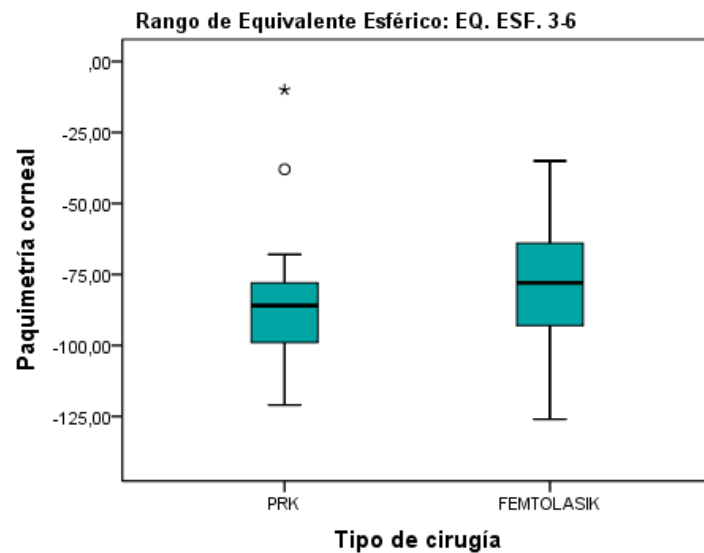


Figura 82. Distribución de la PQT para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6

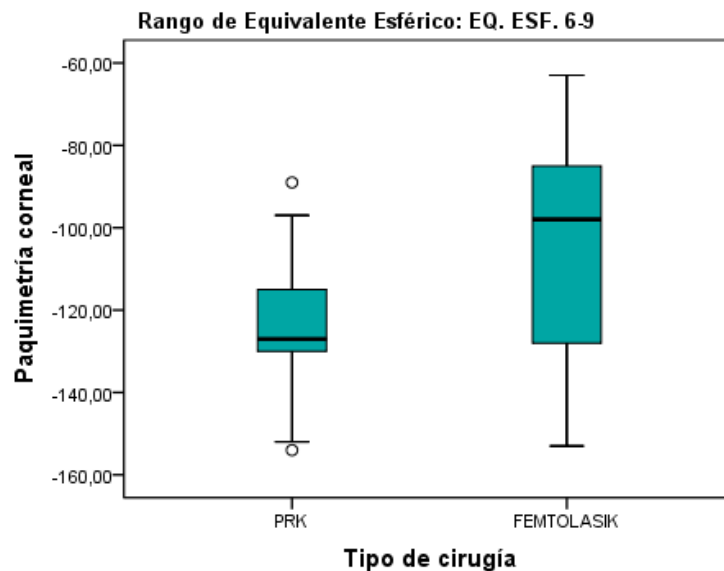


Figura 83. Distribución de la PQT para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

Para aplicar pruebas paramétricas como la prueba T de igualdad de medias en primer lugar debemos cerciorarnos de que las variables según tipo de cirugía en cada rango de EE se distribuyen según una distribución gaussiana o normal.

Para asumir que las distribuciones de PQT en cada grupo de EE se distribuyen según una distribución normal deben obtenerse niveles de significación superiores a 0,05 en el test correspondiente. Con tamaños de muestra inferiores a 50 casos interpretamos los valores de significación de la prueba de *Shapiro-Wilks*, en caso contrario interpretamos los niveles de significación del test de *Kolmogorov-Smirnov*.

Como hemos comentado en análisis anteriores, en el grupo PRK con EE 0-3 no consideraremos la normalidad de la distribución independientemente de los resultados obtenidos debido al escaso tamaño muestral con el que contamos.

Pruebas de normalidad								
Rango de Equivalente Esférico		Tipo de cirugía	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
			Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EQ. ESF. 0-3	Paquimetría	PRK	,128	8	,200*	,956	8	,773
	corneal	FEMTOLASIK	,070	53	,200*	,986	53	,804
EQ. ESF. 3-6	Paquimetría	PRK	,184	29	,013	,885	29	,004
	corneal	FEMTOLASIK	,059	85	,200*	,987	85	,551
EQ. ESF. 6-9	Paquimetría	PRK	,154	11	,200*	,946	11	,599
	corneal	FEMTOLASIK	,150	12	,200*	,962	12	,816

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 66. Pruebas de normalidad de la variable PQT en ambas técnicas por estratos de EE

Ya sea debido al reducido tamaño muestral disponible (8 casos para PRK en EE 0-3) o a obtener niveles de significación inferiores a 0,05 sólo podemos asumir normalidad para las distribuciones con rango de EE 6-9. En este caso aplicaremos pruebas paramétricas (Prueba T para muestras independientes) y en el resto de rangos de Equivalente Esférico aplicaremos pruebas no paramétricas (Prueba U de *Mann-Whitney*).

En la Tabla 67 se muestran los rangos para las distribuciones de PRK y FEMTOLASIK en los dos rangos inferiores.

Rangos					
Rango de Equivalente Esférico		Tipo de cirugía	N	Rango promedio	Suma de rangos
EQ. ESF. 0-3	Paquimetría corneal	PRK	8	22,38	179,00
		FEMTOLASIK	53	32,30	1712,00
		Total	61		
EQ. ESF. 3-6	Paquimetría corneal	PRK	29	47,34	1373,00
		FEMTOLASIK	85	60,96	5182,00
		Total	114		

Tabla 67. Número, media y suma de los rangos de la PQT en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6

En la Tabla 68 se ofrece el estadístico U de *Mann-Whitney* (también ofrece el estadístico W de *Wilcoxon*, que es una versión equivalente del estadístico U). En aquellos rangos de EE para los que hayamos obtenido un p-valor inferior a 0,05 en el estadístico U podemos rechazar la hipótesis de igualdad de promedios y concluir que las distribuciones procedentes de los grupos definidos por el tipo de cirugía proceden de poblaciones distintas. Puesto que en ambos casos obtenemos niveles de significación superiores a 0,05 concluimos que no existen evidencias estadísticas significativas para rechazar la igualdad de distribuciones. Por tanto, en los dos primeros rangos de EE no existen diferencias en los resultados de la *Paquimetría corneal diferencia post- pre* por tipo de cirugía.

Estadísticos de contraste ^a		
Rango de Equivalente Esférico		Paquimetría corneal
EQ. ESF. 0-3	U de Mann-Whitney	143,000
	W de Wilcoxon	179,000
	Z	-1,475
	Sig. asintót. (bilateral)	,140
EQ. ESF. 3-6	U de Mann-Whitney	938,000
	W de Wilcoxon	1373,000
	Z	-1,917
	Sig. asintót. (bilateral)	,055

a. Variable de agrupación: Tipo de cirugía

Tabla 68. Estadísticos de contraste de la PQT en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6

Como hemos visto sólo en el rango con EE 6-9 podemos asumir normalidad en las distribuciones procedentes de la aplicación de las técnicas FEMTOLASIK y PRK.

Prueba de muestras independientes				
		Rango de Equivalente Esférico		
		EQ. ESF. 6-9		
		Paquimetría corneal		
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales	
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	2,526		
	Sig.	,127		
Prueba T para la igualdad de medias	t	-1,939	-1,969	
	gl	21	19,715	
	Sig. (bilateral)	,066	,063	
	Diferencia de medias	-19,886	-19,886	
	Error típ. de la diferencia	10,258	10,100	
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	Inferior	-41,220	-40,974
		Superior	1,447	1,201

Tabla 69. Prueba de normalidad de la PQT en ambas técnicas para el grupo 6-9

Tras los resultados obtenidos en la prueba de *Levene* asumimos varianzas iguales y dado el nivel de significación obtenido (0,066) para la prueba T de igualdad de medias no podemos asumir que se produzcan diferencias en los resultados obtenidos en los valores diferencia de PQT al compararlos por tipo de cirugía aplicada.

4.3.2.- Valor de queratometría máxima (K Max)

Como podemos observar en todos los grupos los valores promedio obtenidos son negativos lo que implica que en media los valores postoperatorios son inferiores a los preoperatorios en la variable K Max.

		Descriptivos							
Valor de K Max		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
Rango de Equivalente Esférico						Límite inferior	Límite superior		
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	-,610	1,305	,461	-1,701	,481	-2,15	,79
	FEMTOLASIK	53	-,935	,758	,104	-1,144	-,726	-2,58	1,39
	Total	61	-,893	,842	,108	-1,108	-,677	-2,58	1,39
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	-1,134	1,104	,205	-1,554	-,714	-2,92	1,46
	FEMTOLASIK	85	-,877	1,023	,111	-1,098	-,656	-2,91	3,44
	Total	114	-,942	1,045	,098	-1,136	-,748	-2,92	3,44
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	-1,365	2,524	,761	-3,060	,331	-5,23	3,29
	FEMTOLASIK	12	-,419	1,765	,509	-1,540	,702	-3,18	3,14
	Total	23	-,871	2,164	,451	-1,807	,065	-5,23	3,29

Tabla 70. Estadísticos descriptivos de la KMax en ambas técnicas por estratos de EE

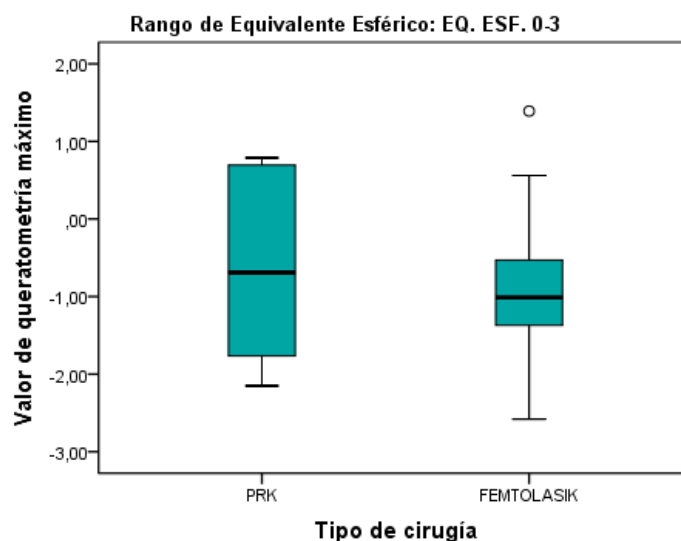


Figura 84. Distribución de la KMax para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3

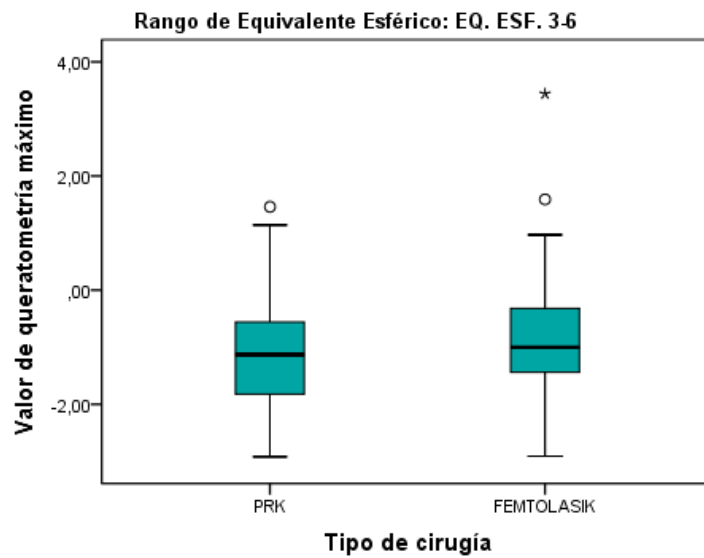


Figura 85. Distribución de la KMax para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6

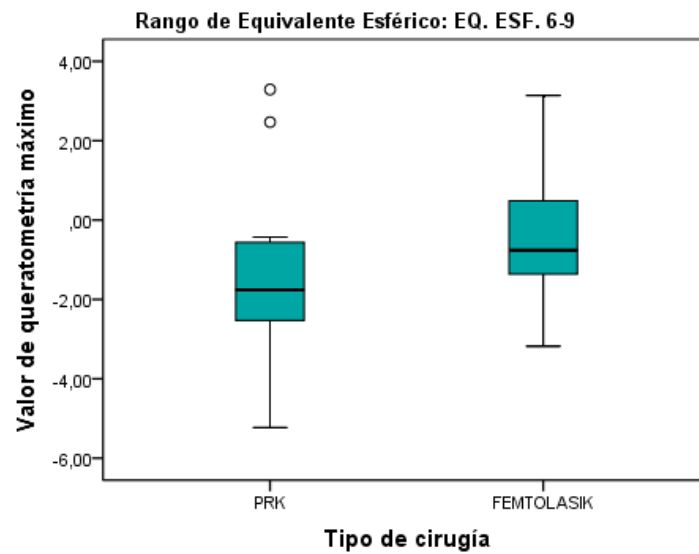


Figura 86. Distribución de la KMax para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

Estudiamos la normalidad de las distribuciones en cada uno de los grupos. Tras los niveles de significación obtenidos aplicamos pruebas no paramétricas en el rango de EE 0-3. En el resto de rangos, EE 3-6 y EE6-9 aplicamos la prueba T de igualdad de medias para muestras independientes.

Pruebas de normalidad								
Rango de Equivalente Esférico		Tipo de cirugía	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
			Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EQ. ESF. 0-3	Valor de queratometría máximo	PRK	,264	8	,106	,809	8	,036
		FEMTOLASIK	,075	53	,200*	,983	53	,627
EQ. ESF. 3-6	Valor de queratometría máximo	PRK	,136	29	,178	,950	29	,181
		FEMTOLASIK	,073	85	,200*	,953	85	,003
EQ. ESF. 6-9	Valor de queratometría máximo	PRK	,174	11	,200*	,946	11	,589
		FEMTOLASIK	,133	12	,200*	,970	12	,914

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 71. Pruebas de normalidad de la variable KMax en ambas técnicas por estratos de EE

En la prueba no paramétrica U de *Mann-Whitney* para el rango EE 0-3 se muestran el número de casos, los rangos promedios y la suma de rangos en cada grupo.

Rangos					
Rango de Equivalente Esférico		Tipo de cirugía	N	Rango promedio	Suma de rangos
EQ. ESF. 0-3	Valor de queratometría máximo	PRK	8	33,50	268,00
		FEMTOLASIK	53	30,62	1623,00
		Total	61		

Tabla 72. Número, media y suma de los rangos de la KMax en ambas técnicas para el grupo 0-3

Interpretando los resultados obtenidos en la prueba U de *Mann-Whitney* podemos afirmar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de cirugía en el rango de equivalente esférico inferior puesto que el nivel de significación obtenido (0,669) es superior al nivel teórico fijado (0,05)

Estadísticos de contraste ^a	
Rango de Equivalente Esférico	Valor de queratometría máximo
U de Mann-Whitney	192,000
W de Wilcoxon	1623,000
EQ. ESF. 0-3	Z
	-,427
	Sig. asintót. (bilateral)
	,669

a. Variable de agrupación: Tipo de cirugía

Tabla 73. Estadísticos de contraste de la KMax para el grupo 0-3

En la prueba T para muestras independientes se contrasta la igualdad de medias en las distribuciones diferencia post-pre definidas por el tipo de cirugía aplicada y el rango de EE. La Tabla 74 ofrece, en primer lugar, el contraste de *Levene* (F) sobre homogeneidad o igualdad de varianzas. El resultado de este contraste nos permite decidir si podemos o no suponer que las varianzas poblacionales son iguales: si la probabilidad asociada al estadístico de *Levene* es mayor que 0,05, como es el caso, podremos suponer que las varianzas poblacionales son iguales; si la probabilidad asociada al estadístico de *Levene* es menor que 0,05, rechazaremos la hipótesis de igualdad de varianzas y supondremos que éstas son distintas. Las filas siguientes contienen el estadístico t, sus grados de libertad (gl), el nivel crítico bilateral (Significación bilateral), la diferencia entre el valor de queratometría promedio (de las diferencias post-pre) en cada tipo de cirugía, el error típico de esa diferencia, y los límites inferior y superior del intervalo de confianza al 95%.

		Prueba de muestras independientes			
		Rango de Equivalente Esférico			
		EQ. ESF. 3-6		EQ. ESF. 6-9	
		Valor de queratometría máximo		Valor de queratometría máximo	
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales	Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	,483		,759	
	Sig.	,488		,393	
	t	-1,144	-1,102	-1,049	-1,032
	gl	112	45,528	21	17,733
	Sig. (bilateral)	,255	,276	,306	,316
Prueba T para la igualdad de medias	Diferencia de medias	-,25673	-,25673	-,94538	-,94538
	Error típ. de la diferencia	,22450	,23306	,90147	,91568
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	Inferior	-,70156	-,72600	-2,82008
		Superior	,18809	,21253	,92932
					,98048

Tabla 74. Prueba de normalidad de la KMax en ambas técnicas para los grupos 3-6 y 6-9

Las probabilidades asociadas al estadístico de *Levene* (0,488 y 0,393) en los rangos de EE 3-6 y EE 6-9 son superiores a 0,05, por lo que no podemos rechazar la hipótesis de igualdad de varianzas. El estadístico t toma los valores -1,144 y -1,049 y respectivamente tienen asociados un nivel crítico bilateral de 0,255 y 0,306. Estos valores son justamente los que nos informan respectivamente sobre el grado de compatibilidad existente entre la diferencia observada de los promedios muestrales de los grupos comparados y la hipótesis nula de que las medias poblacionales son iguales.

Puesto que son superiores a 0,05, no podemos rechazar la hipótesis de igualdad de medias en los tipos de cirugía y, consecuentemente, debemos concluir que los promedios de las diferencias post-pre en queratometría coinciden para casos con un rango de EE 3 - 6 y EE 6-9.

4.3.3.- Ratio de Amplitud de Deflexión (DAR)

		Descriptivos							
DAR									
Rango de Equivalente Esférico		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	-,033	,099	,035	-,116	,050	-,22	,12
	FEMTOLASIK	53	,034	,119	,016	,001	,067	-,27	,58
	Total	61	,025	,118	,015	-,005	,055	-,27	,58
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	,096	,107	,020	,055	,137	-,19	,37
	FEMTOLASIK	85	-,001	,371	,040	-,081	,079	-3,24	,39
	Total	114	,023	,327	,031	-,037	,084	-3,24	,39
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	,101	,162	,049	-,008	,210	-,08	,47
	FEMTOLASIK	12	,021	,099	,029	-,042	,084	-,13	,25
	Total	23	,059	,136	,028	,000	,118	-,13	,47

Tabla 75. Estadísticos descriptivos del DAR en ambas técnicas por estratos de EE

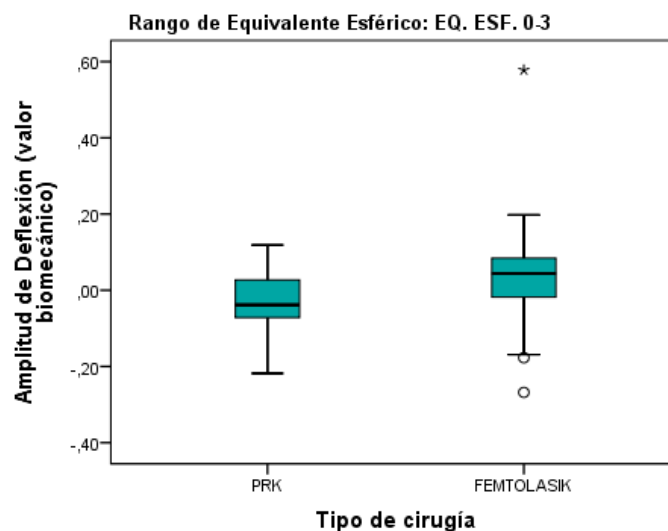


Figura 87. Distribución del DAR para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3

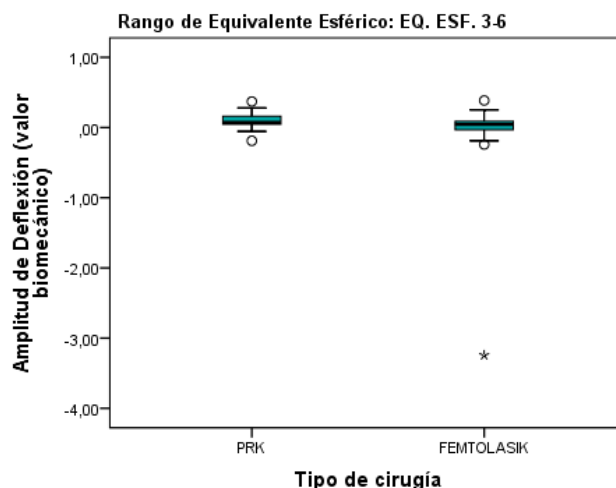


Figura 88. Distribución del DAR para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6

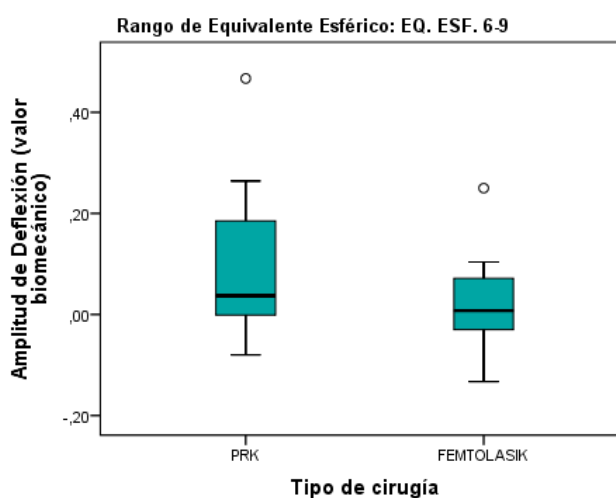


Figura 89. Distribución del DAR para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

Como se observa en la siguiente tabla (Tabla 76) en ninguno de los grupos determinados por el rango de EE podemos asumir normalidad.

		Pruebas de normalidad						
Rango de Equivalente Esférico	Amplitud de Deflexión	Tipo de cirugía	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
			Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EQ. ESF. 0-3	Amplitud de Deflexión	PRK	,197	8	,200*	,961	8	,818
		FEMTOLASIK	,138	53	,013	,862	53	,000
EQ. ESF. 3-6	Amplitud de Deflexión	PRK	,165	29	,042	,950	29	,186
		FEMTOLASIK	,301	85	,000	,296	85	,000
EQ. ESF. 6-9	Amplitud de Deflexión	PRK	,267	11	,027	,850	11	,043
		FEMTOLASIK	,127	12	,200*	,950	12	,634

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 76. Pruebas de normalidad de la variable DAR en ambas técnicas por estratos de EE

Así, aplicamos pruebas no paramétricas en cada uno de los grupos de EE.

Rangos				
Rango de Equivalente Esférico	Tipo de cirugía	N	Rango promedio	Suma de rangos
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	20,75	166,00
	FEMTOLASIK	53	32,55	1725,00
	Total	61		
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	72,02	2088,50
	FEMTOLASIK	85	52,55	4466,50
	Total	114		
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	13,82	152,00
	FEMTOLASIK	12	10,33	124,00
	Total	23		

Tabla 77. Número, media y suma de los rangos del DAR en ambas técnicas para los 3 grupos

En la Tabla 78 observamos los resultados de la prueba U. Los niveles de significación obtenidos son superiores al nivel teórico (0,05) en los rangos de EE 0-3 y EE 6-9, por lo tanto, no existen evidencias estadísticas significativas para rechazar la igualdad de distribuciones, así concluimos que en los rangos inferior y superior no existen diferencias por tipo de cirugía en el DAR.

En el caso del grupo de EE 3-6 obtenemos un nivel de significación de 0,006, puesto que es inferior a 0,05 podemos rechazar la hipótesis de igualdad de medias para la diferencias post-pre según tipo de cirugía. Así concluimos que los resultados en el DAR difieren según el tipo de cirugía aplicada. A continuación analizamos qué magnitud tiene esas diferencias.

Estadísticos de contraste ^a		
Rango de Equivalente Esférico	Amplitud de Deflexión (valor biomecánico)	
EQ. ESF. 0-3	U de Mann-Whitney	130,000
	W de Wilcoxon	166,000
	Z	-1,752
	Sig. asintót. (bilateral)	,080
EQ. ESF. 3-6	U de Mann-Whitney	811,500
	W de Wilcoxon	4466,500
	Z	-2,739
	Sig. asintót. (bilateral)	,006
EQ. ESF. 6-9	U de Mann-Whitney	46,000
	W de Wilcoxon	124,000
	Z	-1,231
	Sig. asintót. (bilateral)	,218
	Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,235^b

a. Variable de agrupación: Tipo de cirugía

b. No corregidos para los empates.

Tabla 78. Estadísticos de contraste del DAR en ambas técnicas para los 3 grupos

Como podemos observar en la tabla de estadísticos descriptivos (Tabla 79) el valor promedio de la diferencia post – pre en la técnica PRK es de 0,096, con un intervalo de confianza al 95% de (0,055; 0,137) por lo que los valores posteriores son superiores a los previos a la intervención. En el caso de la cirugía FEMTOLASIK la diferencia entre el post y el pre es de -0,001 con un intervalo de confianza que oscila entre los valores (-0,081; 0,079).

		Descriptivos							
Amplitud de Deflexión (valor biomecánico)									
Rango de Equivalente Esférico	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	,096	,107	,020	,055	,137	-,19	,37
	FEMTOLASIK	85	-,001	,371	,040	-,081	,079	-3,24	,39
	Total	114	,023	,327	,031	-,037	,084	-3,24	,39

Tabla 79. Estadísticos descriptivos POST-PRE del DAR en ambas técnicas para el grupo 3-6

4.3.4.- Ambrosio Relational Thickness (ARTh)

Pasamos a estudiar si se producen diferencias en la variable ARTh en los diferentes grupos de equivalente esférico.

		Descriptivos							
ARTh									
Rango de Equivalente Esférico	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	-261,08	77,81	27,51	-326,13	-196,03	-396,20	-153,61
	FEMTOLASIK	53	-203,80	73,69	10,12	-224,11	-183,49	-412,46	16,46
	Total	61	-211,31	76,11	9,75	-230,80	-191,82	-412,46	16,46
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	-276,63	61,07	11,34	-299,86	-253,40	-435,53	-180,70
	FEMTOLASIK	85	-306,83	108,64	11,78	-330,26	-283,39	-671,31	-109,86
	Total	114	-299,15	99,36	9,31	-317,58	-280,71	-671,31	-109,86
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	-308,46	68,62	20,69	-354,55	-262,36	-459,11	-204,43
	FEMTOLASIK	12	-388,61	109,63	31,65	-458,27	-318,96	-656,05	-268,07
	Total	23	-350,28	99,13	20,67	-393,14	-307,41	-656,05	-204,43

Tabla 80. Estadísticos descriptivos del ARTh en ambas técnicas por estratos de EE

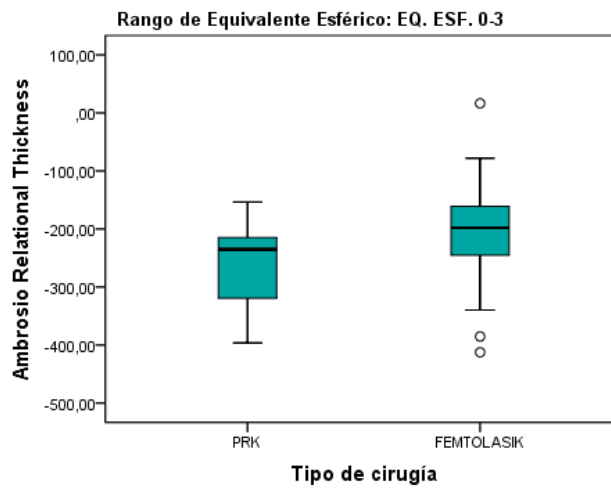


Figura 90. Distribución del ARTh para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3

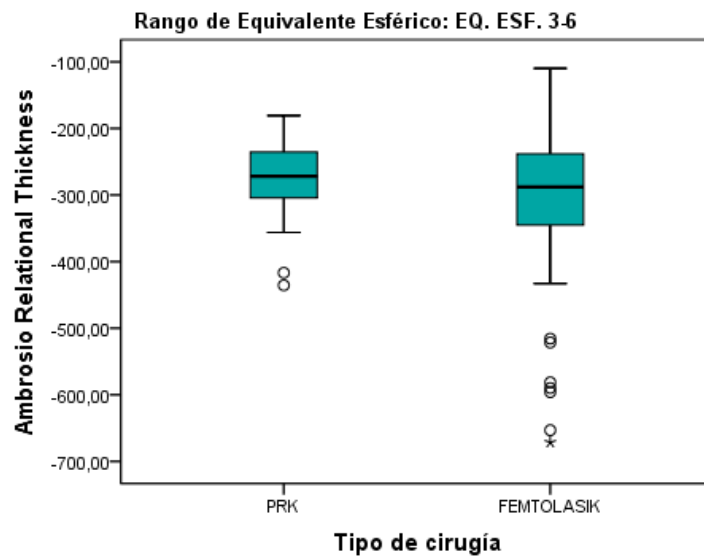


Figura 91. Distribución del ARTh para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6

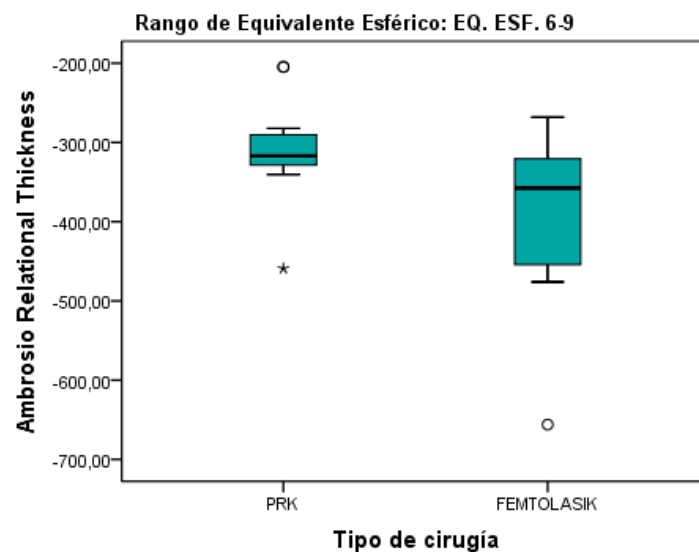


Figura 92. Distribución del ARTh para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

Pruebas de normalidad								
Rango de Equivalente Esférico		Tipo de cirugía	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
			Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EQ. ESF. 0-3	Ambrosio Relational	PRK	,248	8	,158	,944	8	,654
	Thickness	FEMTOLASIK	,124	53	,042	,963	53	,095
EQ. ESF. 3-6	Ambrosio Relational	PRK	,108	29	,200*	,944	29	,124
	Thickness	FEMTOLASIK	,139	85	,000	,888	85	,000
EQ. ESF. 6-9	Ambrosio Relational	PRK	,229	11	,109	,877	11	,095
	Thickness	FEMTOLASIK	,189	12	,200*	,884	12	,098

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 81. Pruebas de normalidad de la variable ARTh en ambas técnicas por estratos de EE

En los rangos inferiores de EE 0-3 y EE 3-6 no podemos asumir la normalidad de las distribuciones, en el primer caso debido al tamaño muestral y en el caso del rango EE 3-6 debido a que debemos rechazar la normalidad de la distribución obtenida como diferencia de los momentos posterior y previo de la aplicación de la técnica FEMTOLASIK. Consecuentemente en estos grupos aplicaremos el test U de *Mann-Whitney*.

Como observamos en la siguiente tabla hay una diferencia de aproximadamente 10 puntos entre los rangos promedios en el EE 0-3. En las observaciones con EE 3-6 esta diferencia de rangos promedio disminuye aproximadamente hasta los 8 puntos.

Rangos					
Rango de Equivalente Esférico		Tipo de cirugía	N	Rango promedio	Suma de rangos
EQ. ESF. 0-3	Ambrosio Relational Thickness	PRK	8	21,50	172,00
		FEMTOLASIK	53	32,43	1719,00
		Total	61		
EQ. ESF. 3-6	Ambrosio Relational Thickness	PRK	29	63,93	1854,00
		FEMTOLASIK	85	55,31	4701,00
		Total	114		

Tabla 82. Número, media y suma de los rangos del ARTh en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6

Según los resultados obtenidos para el estadístico U de *Mann-Whitney* no podemos asumir que se produzcan diferencias entre los tipos de cirugía para el ARTh en ninguno de los dos rangos de EE analizados. El nivel de significación obtenido en

ambos casos es superior a 0,05 por lo que podemos asumir que no existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar la igualdad de las distribuciones, es decir, las muestras proceden de poblaciones con la misma distribución. En resumen podemos afirmar que aplicar una u otra técnica no influye en los resultados del ARTh.

Estadísticos de contraste ^a		
Rango de Equivalente Esférico		Ambrosio Relational Thickness
EQ. ESF. 0-3	U de Mann-Whitney	136,000
	W de Wilcoxon	172,000
	Z	-1,624
	Sig. asintót. (bilateral)	,104
EQ. ESF. 3-6	U de Mann-Whitney	1046,000
	W de Wilcoxon	4701,000
	Z	-1,213
	Sig. asintót. (bilateral)	,225

a. Variable de agrupación: Tipo de cirugía

Tabla 83. Estadísticos de contraste del ARTh en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6

Como se ha comentado, sólo en el grupo de observaciones EE 6-9 podemos asumir la normalidad de las distribuciones muestrales obtenidas con las distintas técnicas aplicadas. Por lo tanto, en ese caso utilizaremos la prueba T para muestras independientes.

Dada la significación obtenida para la prueba de *Levene* podemos asumir varianzas iguales (p-valor = 0,141). Dados los resultados obtenidos en la prueba t (p-valor = 0,05) no existen evidencias estadísticas significativas para rechazar la igualdad de medias por lo que debemos asumir que los resultados obtenidos con ambas técnicas no difieren.

Prueba de muestras independientes				
		Rango de Equivalente Esférico		
		EQ. ESF. 6-9		
		Ambrosio Relational Thickness		
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales	
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	2,336		
	Sig.	,141		
Prueba T para la igualdad de medias	t	2,078	2,120	
	gl	21	18,661	
	Sig. (bilateral)	,050	,048	
	Diferencia de medias	80,15685	80,15685	
	Error típ. de la diferencia	38,57011	37,81043	
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	Inferior	-,05408	,92142
		Superior	160,36778	159,39227

Tabla 84. Prueba de normalidad del ARTh en ambas técnicas para el grupo 6-9

4.3.5.- Presión intraocular corregida biomecánicamente (bPIO)

Comparamos la bPIO según las cirugías FEMTOLASIK y PRK por rango de EE.

		Descriptivos							
bPIO		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
Rango de Equivalente Esférico						Límite inferior	Límite superior		
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	-,137	1,554	,549	-1,436	1,161	-3,30	1,90
	FEMTOLASIK	53	,096	2,319	,319	-,543	,735	-3,50	7,20
	Total	61	,066	2,225	,285	-,504	,635	-3,50	7,20
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	-1,669	2,020	,375	-2,437	-,901	-5,90	4,60
	FEMTOLASIK	85	-,101	2,849	,309	-,716	,513	-8,00	11,40
	Total	114	-,500	2,741	,257	-1,009	,009	-8,00	11,40
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	-,800	2,743	,827	-2,643	1,043	-6,30	2,60
	FEMTOLASIK	12	,017	2,695	,778	-1,695	1,729	-7,40	3,30
	Total	23	-,374	2,688	,560	-1,536	,788	-7,40	3,30

Tabla 85. Estadísticos descriptivos de la bPIO en ambas técnicas por estratos de EE

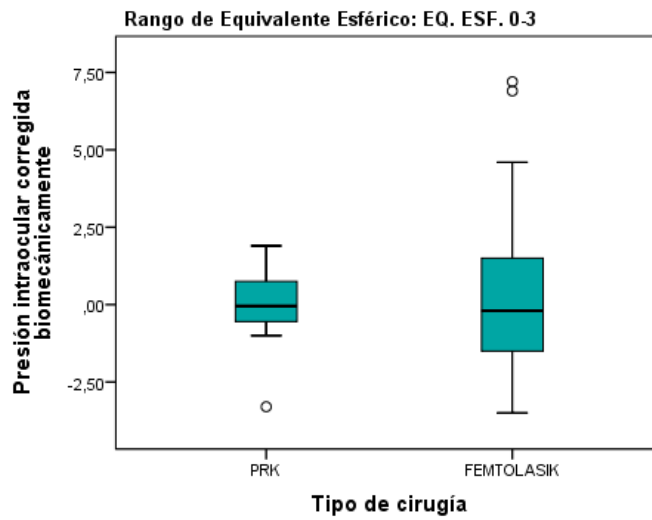


Figura 93. Distribución de la bPIO para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3

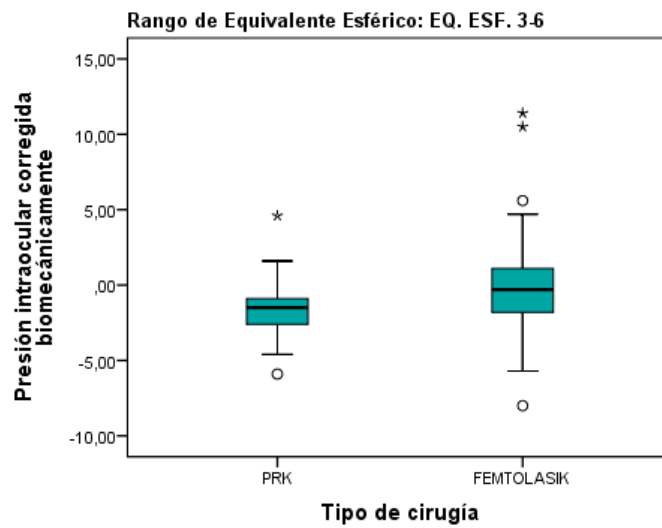


Figura 94. Distribución de la bPIO para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6

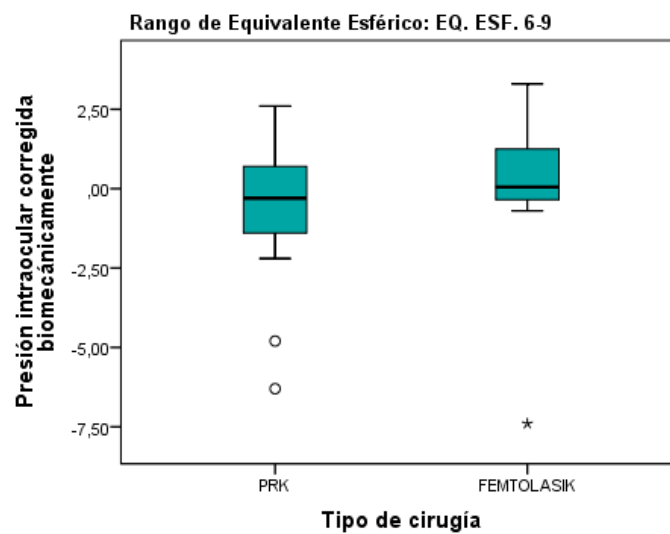


Figura 95. Distribución de la bPIO para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

Según los resultados obtenidos en las pruebas de normalidad no podemos asumir normalidad de las distribuciones de la bPIO en los rangos de EE. Por tanto, debemos aplicar pruebas no paramétricas para comparar las distribuciones de FEMTOLASIK y PRK.

Pruebas de normalidad								
Rango de Equivalente Esférico	Tipo de cirugía	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	
EQ. ESF. 0-3	Presión intraocular	PRK	,260	8	,120	,908	8	,342
	corregida bio.	FEMTOLASIK	,105	53	,200*	,933	53	,005
EQ. ESF. 3-6	Presión intraocular	PRK	,130	29	,200*	,940	29	,103
	corregida bio.	FEMTOLASIK	,136	85	,001	,906	85	,000
EQ. ESF. 6-9	Presión intraocular	PRK	,256	11	,042	,903	11	,198
	corregida bio.	FEMTOLASIK	,312	12	,002	,763	12	,004

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 86. Pruebas de normalidad de la variable bPIO en ambas técnicas por estratos de EE

En la Tabla 87 se incluyen los rangos promedios de las distribuciones de la bPIO para los distintos grupos de EE. Como vemos los rangos promedios correspondientes a los tipos de cirugía de los grupos de EE 0-3 y EE 6-9 están muy próximos, es en el rango de EE 3-6 donde más se diferencian.

Rangos					
Rango de Equivalente Esférico	Tipo de cirugía	N	Rango promedio	Suma de rangos	
EQ. ESF. 0-3	Presión intraocular corregida	PRK	8	31,50	252,00
	biomecánicamente	FEMTOLASIK	53	30,92	1639,00
		Total	61		
EQ. ESF. 3-6	Presión intraocular corregida	PRK	29	40,12	1163,50
	biomecánicamente	FEMTOLASIK	85	63,43	5391,50
		Total	114		
EQ. ESF. 6-9	Presión intraocular corregida	PRK	11	10,23	112,50
	biomecánicamente	FEMTOLASIK	12	13,63	163,50
		Total	23		

Tabla 87. Número, media y suma de los rangos de la bPIO en ambas técnicas para los 3 grupos

Los estadísticos de contraste correspondientes al primer y último rango de EE presentan niveles de significación superiores a 0,05 (0,932 y 0,235 respectivamente) lo que nos conduce a concluir que no se producen diferencias en los resultados de bPIO para las dos técnicas utilizadas en los grupos de EE 0-3 y EE 6-9. En el grupo intermedio es donde obtenemos un nivel de significación inferior a 0,05 lo que nos indica que las técnicas PRK y FEMTOLASIK producen diferentes resultados cuando el EE está comprendido entre 3,0 y 6,0 D.

Estadísticos de contraste ^a		
Rango de Equivalente Esférico	Presión intraocular corregida biomecánicamente	
EQ. ESF. 0-3	U de Mann-Whitney	208,000
	W de Wilcoxon	1639,000
	Z	-,085
	Sig. asintót. (bilateral)	,932
EQ. ESF. 3-6	U de Mann-Whitney	728,500
	W de Wilcoxon	1163,500
	Z	-3,280
	Sig. asintót. (bilateral)	,001
EQ. ESF. 6-9	U de Mann-Whitney	46,500
	W de Wilcoxon	112,500
	Z	-1,202
	Sig. asintót. (bilateral)	,230
	Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,235^b

a. Variable de agrupación: Tipo de cirugía

b. No corregidos para los empates.

Tabla 88. Estadísticos de contraste de la bPIO en ambas técnicas para los 3 grupos

Observando la Tabla 89 podemos obtener conclusiones sobre cómo son esas diferencias: en promedio con ambas técnicas se reduce la bPIO, aunque la reducción es superior con PRK.

Descriptivos									
Presión intraocular corregida biomecánicamente									
Rango de Equivalente Esférico	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	-1,669	2,020	,375	-2,437	-,901	-5,90	4,60
	FEMTOLASIK	85	-,101	2,849	,309	-,716	,513	-8,00	11,40
	Total	114	-,500	2,741	,257	-1,009	,009	-8,00	11,40

Tabla 89. Estadísticos descriptivos de las diferencias POST-PRE de la bPIO en ambas técnicas para el grupo 3-6

4.3.6.- Índice Biomecánico Corvis (CBI)

Para el CBI obtenemos los siguientes descriptivos. Como se observa no se producen diferencias notables en los valores promedio según la cirugía aplicada en cada grupo.

Descriptivos									
CBI									
Rango de Equivalente Esférico	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	,742	,344	,122	,454	1,030	,07	,99
	FEMTOLASIK	53	,673	,348	,048	,577	,769	-,27	1,00
	Total	61	,682	,346	,044	,593	,770	-,27	1,00
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	,909	,140	,026	,856	,962	,47	1,00
	FEMTOLASIK	85	,936	,158	,017	,902	,970	,00	1,00
	Total	114	,929	,153	,014	,900	,957	,00	1,00
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	,910	,236	,071	,751	1,068	,21	1,00
	FEMTOLASIK	12	,990	,012	,003	,983	,998	,97	1,00
	Total	23	,952	,165	,034	,880	1,023	,21	1,00

Tabla 90. Estadísticos descriptivos del CBI en ambas técnicas por estratos de EE

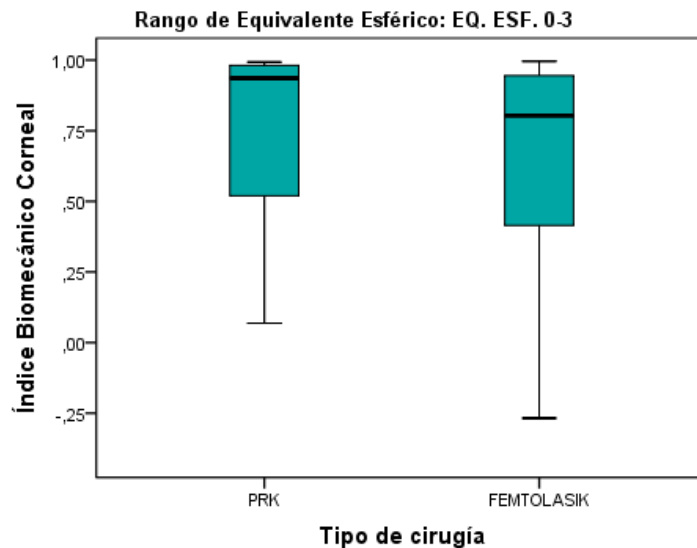


Figura 96. Distribución del CBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3

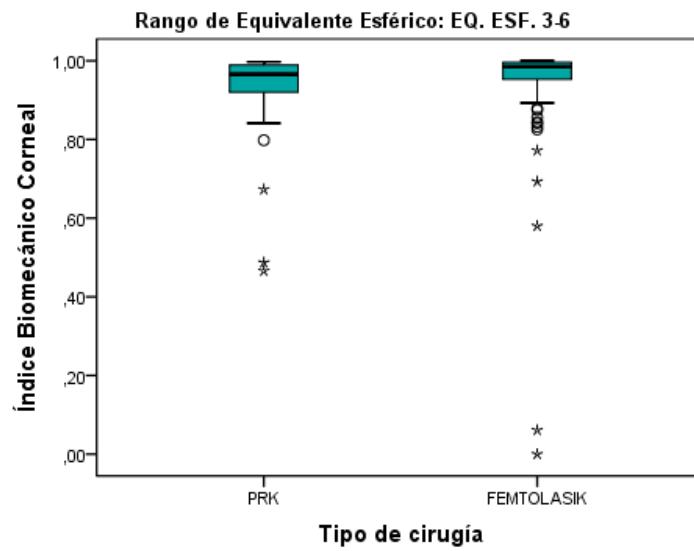


Figura 97. Distribución del CBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6

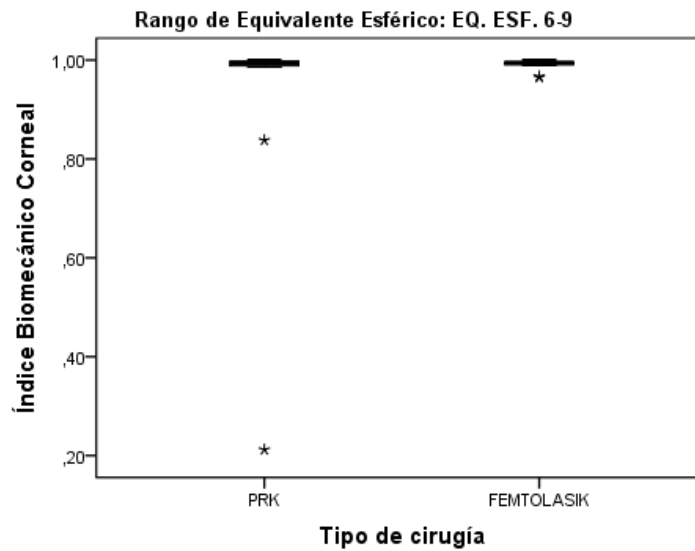


Figura 98. Distribución del CBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

No podemos asumir normalidad en ninguno de los rangos de EE por lo que aplicamos pruebas no paramétricas para estudiar si existen diferencias por tipo de cirugía.

Pruebas de normalidad

Rango de Equivalente Esférico	Tipo de cirugía	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	
EQ. ESF. 0-3	Índice Biomecánico	PRK	,306	8	,026	,781	8	,018
	Corvis	FEMTOLASIK	,232	53	,000	,815	53	,000
EQ. ESF. 3-6	Índice Biomecánico	PRK	,290	29	,000	,635	29	,000
	Corvis	FEMTOLASIK	,342	85	,000	,406	85	,000
EQ. ESF. 6-9	Índice Biomecánico	PRK	,445	11	,000	,445	11	,000
	Corvis	FEMTOLASIK	,325	12	,001	,703	12	,001

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 91. Pruebas de normalidad de la variable CBI en ambas técnicas por estratos de EE

A continuación se muestran los rangos promedio y suma de rangos para cada una de las distribuciones distinguiendo por grupo de EE.

Rangos					
Rango de Equivalente Esférico	Tipo de cirugía		N	Rango promedio	Suma de rangos
EQ. ESF. 0-3	Índice	PRK	8	36,94	295,50
	Biomecánico	FEMTOLASIK	53	30,10	1595,50
	Corneal	Total	61		
EQ. ESF. 3-6	Índice	PRK	29	44,79	1299,00
	Biomecánico	FEMTOLASIK	85	61,84	5256,00
	Corneal	Total	114		
EQ. ESF. 6-9	Índice	PRK	11	12,09	133,00
	Biomecánico	FEMTOLASIK	12	11,92	143,00
	Corneal	Total	23		

Tabla 92. Número, media y suma de los rangos del CBI en ambas técnicas para los 3 grupos

Según los resultados obtenidos con la prueba U de *Mann-Whitney* para muestras independientes solo en el grupo de casos con EE 3-6 existen diferencias en el CBI para los tipos de cirugía aplicada.

Estadísticos de contraste ^a		
Rango de Equivalente Esférico	Índice Biomecánico Corvis	
EQ. ESF. 0-3	U de Mann-Whitney	164,5
	W de Wilcoxon	1595,5
	Z	-1,015
	Sig. asintót. (bilateral)	,310
EQ. ESF. 3-6	U de Mann-Whitney	864,0
	W de Wilcoxon	1299,0
	Z	-2,399
	Sig. asintót. (bilateral)	,016
EQ. ESF. 6-9	U de Mann-Whitney	65,0
	W de Wilcoxon	143,0
	Z	-,062
	Sig. asintót. (bilateral)	,951
	Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,976^b

a. Variable de agrupación: Tipo de cirugía

b. No corregidos para los empates.

Tabla 93. Estadísticos de contraste del CBI en ambas técnicas para los 3 grupos

Observando la Tabla 94 donde se recogen los descriptivos por tipo de cirugía podemos concluir que con cualquiera de los dos tipos de cirugía el CBI aumenta tras la operación siendo en promedio algo superior con la cirugía FEMTOLASIK.

Descriptivos									
CBI									
Rango de Equivalente Esférico	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	,909	,140	,026	,856	,962	,47	1,00
	FEMTOLASIK	85	,936	,158	,017	,902	,970	,00	1,00
	Total	114	,929	,153	,014	,900	,957	,00	1,00

Tabla 94. Estadísticos descriptivos de las diferencias POST-PRE del CBI en ambas técnicas para el grupo 3-6

4.3.7.- Índice Biomecánico Tomográfico (TBI)

Descriptivos

TBI

Rango de Equivalente Esférico	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	,543	,262	,093	,323	,762	,23	,93
	FEMTOLASIK	53	,370	,233	,032	,305	,434	-,23	1,00
	Total	61	,392	,242	,031	,330	,454	-,23	1,00
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	,612	,267	,050	,511	,714	,00	,99
	FEMTOLASIK	85	,608	,284	,031	,547	,669	-,08	1,00
	Total	114	,609	,279	,026	,557	,661	-,08	1,00
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	,645	,309	,093	,438	,853	,13	1,00
	FEMTOLASIK	12	,694	,318	,092	,492	,896	,21	1,00
	Total	23	,671	,308	,064	,538	,804	,13	1,00

Tabla 95. Estadísticos descriptivos del TBI en ambas técnicas por estratos de EE

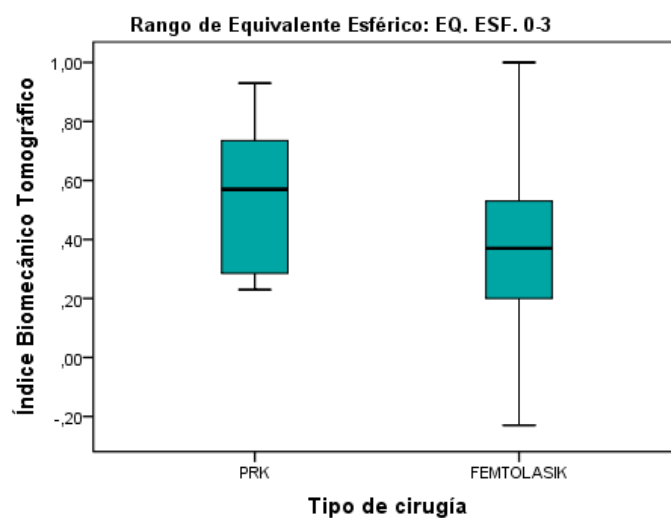


Figura 99. Distribución del TBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3

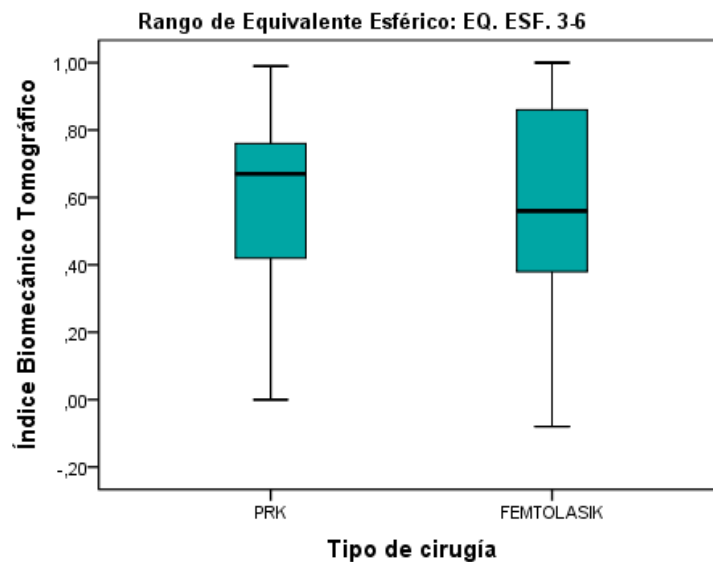


Figura 100. Distribución del TBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6

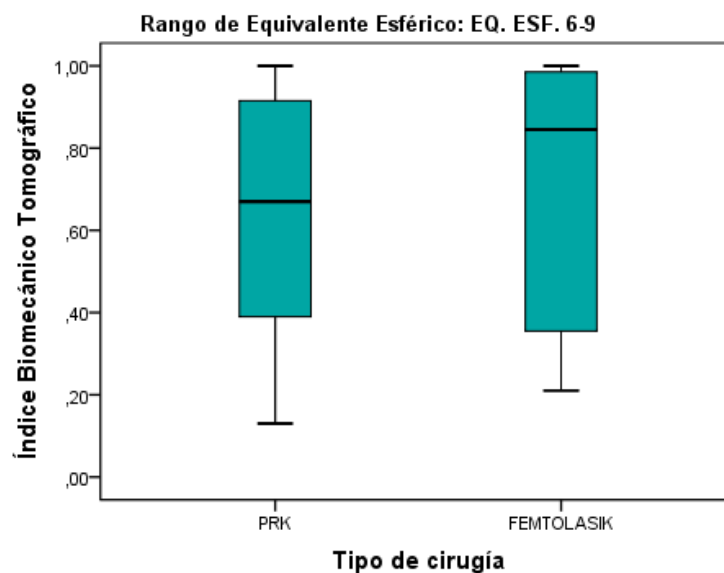


Figura 101. Distribución del TBI para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

Según los resultados obtenidos en las pruebas de normalidad no podemos asumir normalidad de las distribuciones del TBI en los distintos rangos de equivalente esférico. Por tanto debemos aplicar pruebas no paramétricas para comparar las distribuciones de FEMTOLASIK y PRK.

Pruebas de normalidad

Rango de Equivalente Esférico	Tipo de cirugía	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	
EQ. ESF. 0-3	Índice Biomecánico	PRK	,200	8	,200*	,909	8	,347
	Tomográfico	FEMTOLASIK	,064	53	,200*	,990	53	,924
EQ. ESF. 3-6	Índice Biomecánico	PRK	,162	29	,049	,931	29	,060
	Tomográfico	FEMTOLASIK	,125	85	,002	,928	85	,000
EQ. ESF. 6-9	Índice Biomecánico	PRK	,134	11	,200*	,920	11	,318
	Tomográfico	FEMTOLASIK	,231	12	,076	,824	12	,018

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 96. Pruebas de normalidad de la variable TBI en ambas técnicas por estratos de EE

Se incluyen los rangos promedios y la suma de rangos para cada una de las distribuciones según tipo de cirugía por grupo de EE.

Rangos

Rango de Equivalente Esférico	Tipo de cirugía	N	Rango promedio	Suma de rangos
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	40,19	321,50
	Índice Biomecánico			
	FEMTOLASIK	53	29,61	1569,50
	Tomográfico			
	Total	61		
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	57,66	1672,00
	Índice Biomecánico			
	FEMTOLASIK	85	57,45	4883,00
	Tomográfico			
	Total	114		
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	11,50	126,50
	Índice Biomecánico			
	FEMTOLASIK	12	12,46	149,50
	Tomográfico			
	Total	23		

Tabla 97. Número, media y suma de los rangos del TBI en ambas técnicas para los 3 grupos

Para el TBI no podemos asumir que se produzcan diferencias estadísticamente significativas para los tipos de cirugía aplicada en ninguno de los grupos de casos según el equivalente esférico puesto que obtenemos los valores de significación superiores a 0,05.

Estadísticos de contraste^a

Rango de Equivalente Esférico		Índice Biomecánico Tomográfico
EQ. ESF. 0-3	U de Mann-Whitney	138,500
	W de Wilcoxon	1569,500
	Z	-1,571
	Sig. asintót. (bilateral)	,116
EQ. ESF. 3-6	U de Mann-Whitney	1228,000
	W de Wilcoxon	4883,000
	Z	-,029
	Sig. asintót. (bilateral)	,977
EQ. ESF. 6-9	U de Mann-Whitney	60,500
	W de Wilcoxon	126,500
	Z	-,339
	Sig. asintót. (bilateral)	,735
	Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,740^b

a. Variable de agrupación: Tipo de cirugía

b. No corregidos para los empates.

Tabla 98. Estadísticos de contraste del TBI en ambas técnicas para los 3 grupos

4.3.8.- Valor Belin-Ambrosio de Ectasia (BAD-D)

		Descriptivos							
BAD-D									
Rango de Equivalente Esférico		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	1,01	,34	,12	,73	1,29	,50	1,37
	FEMTOLASIK	53	,78	,42	,06	,66	,89	-,27	1,54
	Total	61	,81	,41	,05	,70	,91	-,27	1,54
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	1,81	,48	,09	1,63	1,99	,97	2,67
	FEMTOLASIK	85	1,75	,65	,07	1,61	1,89	,66	3,47
	Total	114	1,77	,61	,06	1,65	1,88	,66	3,47
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	2,67	,59	,18	2,28	3,07	1,63	3,65
	FEMTOLASIK	12	2,87	,88	,25	2,31	3,42	1,77	4,44
	Total	23	2,77	,74	,15	2,45	3,09	1,63	4,44

Tabla 99. Estadísticos descriptivos del BAD-D en ambas técnicas por estratos de EE

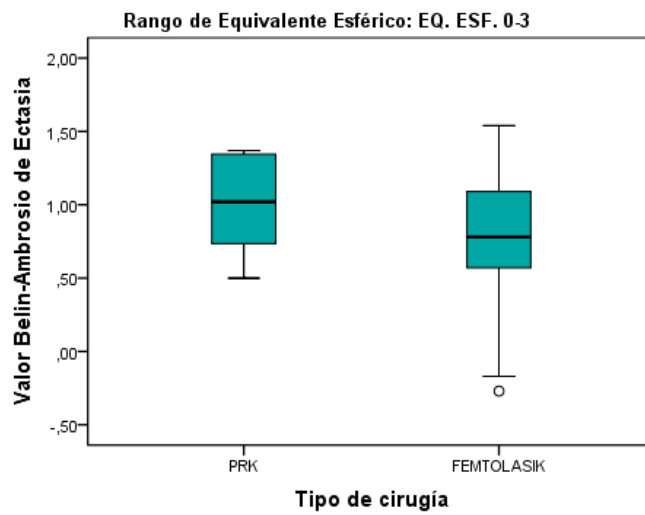


Figura 102. Distribución del BAD-D para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3

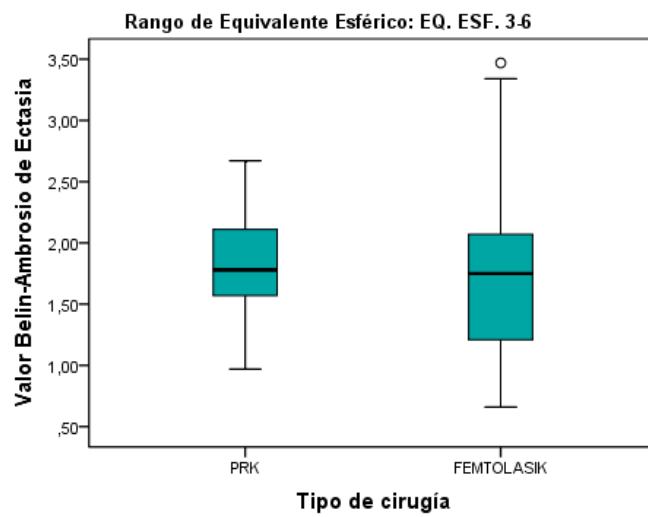


Figura 103. Distribución del BAD-D para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6

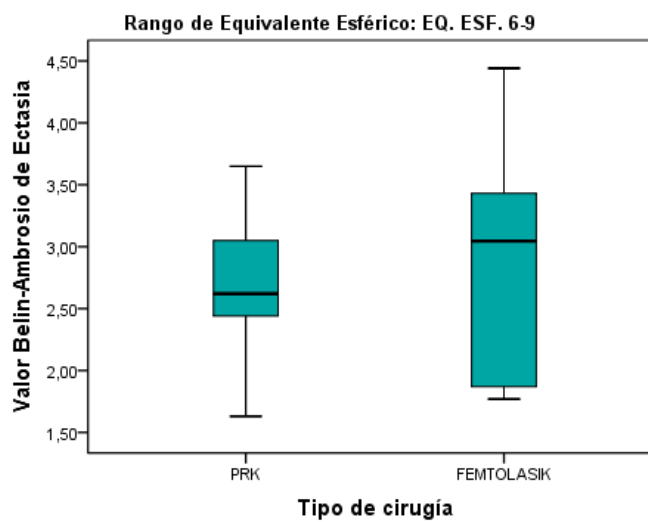


Figura 104. Distribución del BAD-D para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

Según la tabla siguiente (Tabla 100), en los grupos de casos con EE 3-6 y EE 6-9 podemos asumir normalidad de las distribuciones según el tipo de cirugía aplicado, consecuentemente podemos aplicar la prueba T para muestras independientes con el objetivo de comparar las distribuciones. Solo aplicamos pruebas no paramétricas en el grupo con rango de EE inferior.

Pruebas de normalidad								
Rango de Equivalente Esférico	Tipo de cirugía	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	
EQ. ESF. 0-3	Valor Belin-Ambrosio de Ectasia	PRK	,213	8	,200*	,907	8	,333
		FEMTOLASIK	,065	53	,200*	,982	53	,587
EQ. ESF. 3-6	Valor Belin-Ambrosio de Ectasia	PRK	,094	29	,200*	,958	29	,296
		FEMTOLASIK	,075	85	,200*	,969	85	,041
EQ. ESF. 6-9	Valor Belin-Ambrosio de Ectasia	PRK	,153	11	,200*	,966	11	,841
		FEMTOLASIK	,202	12	,192	,912	12	,223

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 100. Pruebas de normalidad de la variable BAD-D en ambas técnicas por estratos de EE

Para el grupo de casos con EE 0-3 se produce una diferencia de 10 puntos en los rangos promedios. En la tabla estadísticos de contraste obtenemos un nivel de significación asociado a la prueba U de *Mann-Whitney* superior al valor establecido (0,05) lo que nos lleva a asumir que las distribuciones de las diferencias post-pre de PRK y FEMTOLASIK coinciden.

Rangos					
Rango de Equivalente Esférico	Tipo de cirugía	N	Rango promedio	Suma de rangos	
EQ. ESF. 0-3	Valor Belin-Ambrosio de Ectasia	PRK	8	39,69	317,50
		FEMTOLASIK	53	29,69	1573,50
		Total	61		

Tabla 101. Número, media y suma de los rangos del BAD-D en ambas técnicas para el grupo 0-3

Estadísticos de contraste^a

Rango de Equivalente Esférico		Valor Belin-Ambrosio de Ectasia
EQ. ESF. 0-3	U de Mann-Whitney	142,500
	W de Wilcoxon	1573,500
	Z	-1,485
	Sig. asintót. (bilateral)	,137

a. Variable de agrupación: Tipo de cirugía

Tabla 102. Estadísticos de contraste del BAD-D en ambas técnicas para el grupo 0-3

Aplicamos pruebas paramétricas para las distribuciones con EE en los grupos EE 3-6 y EE 6-9. Según los resultados obtenidos en la prueba de igualdad de varianzas de *Levene* no existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar la igualdad de varianzas y así podemos asumir varianzas iguales en las distribuciones. Este resultado nos lleva a concluir mediante la prueba T de igualdad de medias que no existen diferencias entre las distribuciones según el tipo de cirugía aplicada (p-valor 0,657 y 0,536 respectivamente) en los casos con EE 3-6 y EE 6-9.

Prueba de muestras independientes					
		Rango de Equivalente Esférico			
		EQ. ESF. 3-6		EQ. ESF. 6-9	
		Valor Belin-Ambrosio de Ectasia		Valor Belin-Ambrosio de Ectasia	
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales	Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F	3,850		2,523	
	Sig.	,052		,127	
Prueba T para la igualdad de medias	t	,446	,517	-,629	-,639
	gl	112	65,790	21	19,353
	Sig. (bilateral)	,657	,607	,536	,530
	Diferencia de medias	,05873	,05873	-,19742	-,19742
	Error típ. de la diferencia	,13173	,11351	,31408	,30873
	95% Intervalo de confianza inferior	-,20227	-,16791	-,85058	-,84281
	para la diferencia superior	,31973	,28537	,45573	,44796

Tabla 103. Pruebas paramétricas para el BAD-D en ambas técnicas para los grupos 3-6 y 6-9

4.3.9.- Stiffness Parameter (SP-A1)

Las diferencias más amplias entre los valores promedios se producen en el grupo con mayor rango de EE.

Descriptivos									
SP-A1									
Rango de Equivalente Esférico	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
EQ. ESF. 0-3	PRK	8	-8,57	5,96	2,11	-13,55	-3,58	-17,30	-,97
	FEMTOLASIK	53	-13,40	13,40	1,84	-17,10	-9,71	-46,57	23,79
	Total	61	-12,77	12,75	1,63	-16,03	-9,50	-46,57	23,79
EQ. ESF. 3-6	PRK	29	-26,47	14,82	2,75	-32,11	-20,84	-48,26	12,75
	FEMTOLASIK	85	-18,62	15,38	1,67	-21,93	-15,30	-52,93	20,55
	Total	114	-20,62	15,56	1,46	-23,50	-17,73	-52,93	20,55
EQ. ESF. 6-9	PRK	11	-35,18	18,31	5,52	-47,48	-22,88	-74,20	-13,63
	FEMTOLASIK	12	-19,67	16,26	4,69	-30,00	-9,34	-50,24	13,60
	Total	23	-27,09	18,64	3,89	-35,15	-19,03	-74,20	13,60

Tabla 104. Estadísticos descriptivos del SP-A1 en ambas técnicas por estratos de EE

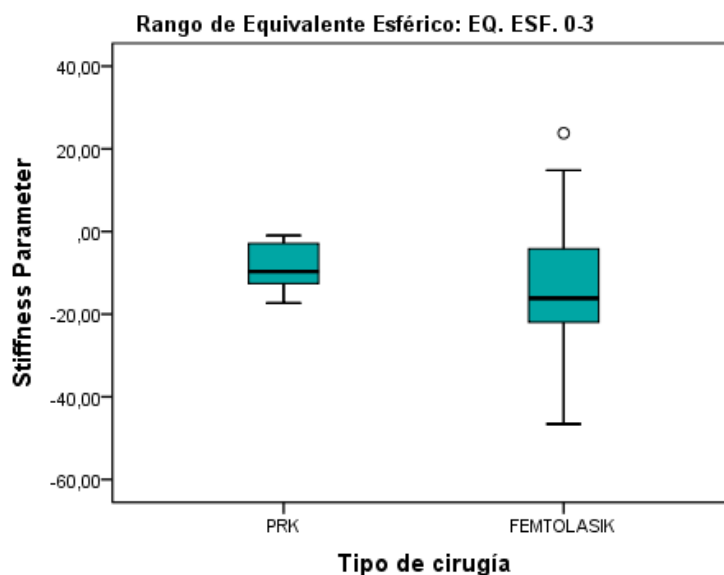


Figura 105. Distribución del SP-A1 para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 0-3

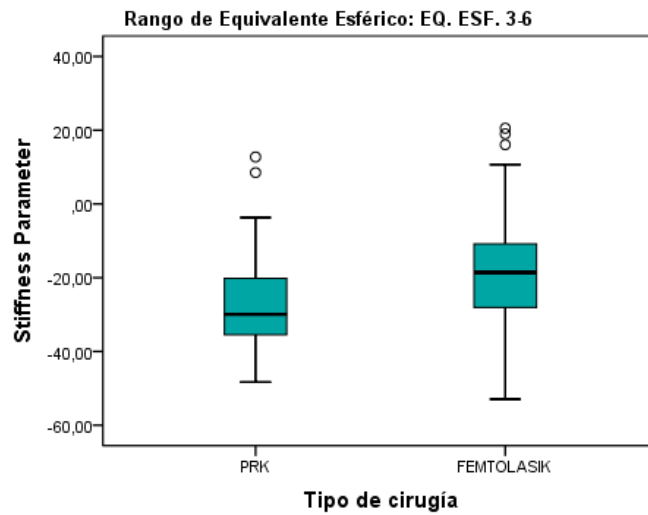


Figura 106. Distribución del SP-A1 para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 3-6

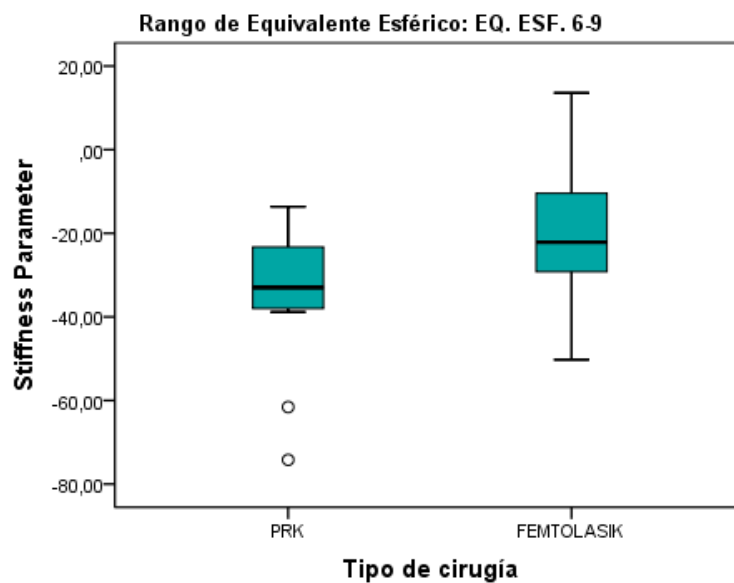


Figura 107. Distribución del SP-A1 para PRK y FEMTOLASIK en el grupo 6-9

Pruebas de normalidad								
Rango de Equivalente Esférico	Tipo de cirugía	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	
EQ. ESF. 0-3	Stiffness	PRK	,196	8	,200*	,928	8	,496
	Parameter	FEMTOLASIK	,090	53	,200*	,981	53	,573
EQ. ESF. 3-6	Stiffness	PRK	,146	29	,117	,924	29	,039
	Parameter	FEMTOLASIK	,070	85	,200*	,986	85	,495
EQ. ESF. 6-9	Stiffness	PRK	,239	11	,078	,890	11	,138
	Parameter	FEMTOLASIK	,157	12	,200*	,971	12	,925

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 105. Pruebas de normalidad de la variable SP-A1 en ambas técnicas por estratos de EE

De la tabla anterior (Tabla 105) se desprende que sólo en el caso del rango superior de EE, es decir, EE 6-9, podemos asumir la normalidad de las distribuciones de FEMTOLASIK y PRK. Por lo tanto sólo en este caso podemos aplicar pruebas paramétricas en el resto de grupos debemos aplicar pruebas no paramétricas.

En el caso de los rangos inferiores de EE aplicamos la prueba U de *Mann-Whitney* para comparar las distribuciones de PRK y FEMTOLASIK. Como observamos en la tabla siguiente la diferencia es más notable en los rangos promedios de SP-A1 para el rango de EE 3-6.

Rangos					
Rango de Equivalente Esférico		Tipo de cirugía	N	Rango promedio	Suma de rangos
EQ. ESF. 0-3	Stiffness Parameter	PRK	8	39,63	317,00
		FEMTOLASIK	53	29,70	1574,00
		Total	61		
EQ. ESF. 3-6	Stiffness Parameter	PRK	29	43,10	1250,00
		FEMTOLASIK	85	62,41	5305,00
		Total	114		

Tabla 106. Número, media y suma de los rangos del SP-A1 en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6

Para el rango inferior de EE 0-3 obtenemos un p-valor de 0,140, al ser superior a 0,05 no podemos rechazar la igualdad de distribuciones. En cambio, para el rango EE 3-6 existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar la igualdad de distribuciones obtenidas de los dos tipos de cirugía. Así podemos concluir que el promedio en la diferencia de rigidez corneal en FEMTOLASIK es inferior al obtenido tras aplicar PRK en casos con EE 3 -6.

Estadísticos de contraste ^a		
Rango de Equivalente Esférico		Stiffness Parameter
EQ. ESF. 0-3	U de Mann-Whitney	143,000
	W de Wilcoxon	1574,000
	Z	-1,474
	Sig. asintót. (bilateral)	,140
EQ. ESF. 3-6	U de Mann-Whitney	815,000
	W de Wilcoxon	1250,000
	Z	-2,716
	Sig. asintót. (bilateral)	,007

a. Variable de agrupación: Tipo de cirugía

Tabla 107. Estadísticos de contraste del SP-A1 en ambas técnicas para los grupos 0-3 y 3-6

En el caso del rango superior de EE podemos asumir varianzas iguales consecuentemente aplicamos la prueba T de igualdad de medias obteniendo un p-valor de $0,043 < 0,05$. Con este nivel de significación obtenido existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar la igualdad de medias de la diferencia entre los momentos posterior y previo. Observando la tabla de descriptivos podemos afirmar que el promedio de SP-A1 para PRK de la diferencia es inferior (-35,18) al promedio obtenido con la cirugía FEMTOLASIK (-19,67) obteniendo un intervalo de confianza para la diferencia de -30,5/-0.5.

Prueba de muestras independientes			
		Rango de Equivalente Esférico	
		EQ. ESF. 6-9	
		Stiffness Parameter	
		Se han asumido varianzas iguales	No se han asumido varianzas iguales
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	F Sig.	,029 ,866	
Prueba T para la igualdad de medias	t	-2,152	-2,140
	gl	21	20,125
	Sig. (bilateral)	,043	,045
	Diferencia de medias	-15,50870	-15,50870
	Error típ. de la diferencia	7,20796	7,24680
	95% Intervalo de confianza para la diferencia	Inferior Superior	-30,49848 -,51893

Tabla 108. Pruebas paramétricas para el SP-A1 en ambas técnicas para el grupo 6-9

5.- Discusión

5.- Discusión

La mayoría de los estudios que analizan los cambios en las propiedades biomecánicas tras los diferentes procedimientos refractivos corneales han sido realizados con el analizador ORA, por ser el primero en ser lanzado al mercado. Su introducción clínica fue sumamente importante, ya que era la primera vez que podía medirse *in vivo* la respuesta biomecánica de la córnea a una perturbación usando un soplo de aire para deformarla. A través de estas investigaciones se ha aprendido mucho sobre el comportamiento biomecánico de la córnea. Sin embargo, se han perpetuado conceptos erróneos básicos que han oscurecido la interpretación de los resultados, incluido el deseo de caracterizar biomecánicamente la córnea con un único número que pudiera responder preguntas clínicas sobre la rigidez o la debilidad básica corneal.⁴⁵⁷

Posteriormente aparece el dispositivo Corvis ST, basado en la medición de la deformación corneal utilizando la tecnología Scheimpflug. Tanto el ORA como el Corvis ST utilizan sus propios parámetros para la descripción de la biomecánica corneal, pero su relación con las propiedades mecánicas estándar no es conocida y no está relacionada con ningún modelo biomecánico específico. Por lo tanto, no hay uniformidad en la definición de algunos parámetros biomecánicos básicos para caracterizar las propiedades biomecánicas de la córnea y, por consiguiente, es difícil realizar análisis comparativos entre estudios que utilizan diferentes tecnologías.⁴⁵⁷

Además, la relevancia de la biomecánica corneal para la cirugía refractiva va más allá de la prevención de la ectasia, ya que esta variable también tiene el potencial de mejorar los resultados del procedimiento quirúrgico, por no mencionar la capacidad de evaluar correctamente la PIO notablemente alterada por la propia cirugía.⁴⁰⁶

Hassan et al. publicaban en 2014 los datos del primer estudio de cirugía fotoablativa que empleaba el Corvis ST como analizador de respuesta corneal, comparando las técnicas PRK y LASIK. A pesar de agrupar sujetos miopes e hipermetropes, expresado como sesgo por los propios autores, y una muestra reducida, llegaron a la conclusión de que la técnica PRK parecía ser un procedimiento menos invasivo a nivel biomecánico que el LASIK.⁵⁵⁹

En el mismo año, dos estudios dirigidos por Shen, investigaban los parámetros de deformación corneal tras la realización de las técnicas SMILE, LASEK y FEMTOLASIK. Sin embargo, el objetivo del primero de ellos, a modo retrospectivo, era investigar la utilidad de los parámetros de deformación corneal en la evaluación de las propiedades biomecánicas corneales entre las poblaciones después de los tres procedimientos quirúrgicos refractivos con el Corvis ST, en lugar de investigar los cambios de los parámetros pre y postquirúrgicos. No se detectaron diferencias significativas en los valores medios de la mayoría de los parámetros analizados entre los grupos LASEK y

SMILE o entre los grupos SMILE y FEMTOLASIK. Esto indicaba que las córneas después del FEMTOLASIK eran más deformables, es decir, menos rígidas que aquellas sometidas a LASEK.⁵⁶⁶ El otro de los estudios reveló un cambio significativo en los parámetros de deformación corneal en los ojos intervenidos con SMILE, considerando que estos cambios podrían ser causados principalmente por la extracción del lenticulo estromal más que por la creación del mismo con el láser de femtosegundo.⁵⁶⁷

Mastropasqua y colaboradores llegaban a la conclusión, también en 2014, de que el procedimiento SMILE inducía alteraciones mínimas en la biomecánica corneal, aconsejando profundizar sus estudios para definir bien los beneficios de esta, por entonces nueva, técnica quirúrgica.⁵⁶⁸

El único estudio, retrospectivo, recogido en la literatura científica en 2015, coordinado por Frings, que evaluaba los cambios biomecánicos utilizando el tonómetro Corvis ST al mes del LASIK, mostró que varios parámetros se alteraban estadísticamente de manera significativa, lo que indicaba que la creación del flap, la ablación con el láser excimer o ambos pasos cambiaban notablemente la capacidad de la córnea para absorber o disipar energía.⁵⁶³

Al año siguiente, en 2016, el grupo de trabajo de Sefat⁵⁶² publica un estudio con el objeto de evaluar las ventajas biomecánicas teóricas de las córneas tratadas con SMILE en comparación con LASIK asistido por láser de femtosegundo. Como los autores indicaban suponía el primer estudio prospectivo que mostraba la respuesta biomecánica medida antes y después de la cirugía refractiva entre FEMTOLASIK y SMILE en un grupo homogéneo con el dispositivo Corvis ST, dispositivo usado para este estudio porque, citamos textualmente: *“parece ser más útil para delinear las verdaderas diferencias biomecánicas que el ORA”*. Como conclusión proponían que su análisis no mostraba diferencias estadísticas entre ambas opciones de tratamiento. Con base en este hallazgo, no se pudo encontrar una superioridad biomecánica de la técnica SMILE en comparación con el FEMTOLASIK según lo postulado en los modelos estadísticos por Reinstein et al.⁵⁵³

El mismo año, el estudio de Leccisotti et al. agregó una nueva perspectiva sobre el efecto de la creación de los flaps creados con láser de femtosegundo. Indicaba que algunas propiedades biomecánicas oculares se alteraban en los ojos operados de FEMTOLASIK incluso antes del levantamiento manual del flap corneal, es decir, se producía un debilitamiento corneal con el hecho aislado de tallar con el láser de femtosegundo el lecho en el estroma y el borde del flap.⁵⁶⁹

Fernández et al. también analizaban ese año los cambios biomecánicos de la técnica SMILE, de modo retrospectivo, evaluando también el impacto del grosor corneal. Llegaban a la conclusión de que el procedimiento SMILE producía cambios significativos en algunos de los parámetros del Corvis ST, pero que estos cambios se explicaban principalmente por la variable de confusión del grosor corneal.⁵⁷⁰

El más reciente de los estudios encontrados, de 2017, también del equipo de Hassan, compara el efecto del FEMTOLASIK y de la PRK, en este caso en pacientes altamente miopes (EE > -7,0 D) en la biomecánica corneal, a los 3 y a los 6 meses de la cirugía. Este estudio demostró cambios significativos en las mediciones biomecánicas oculares del Corvis ST después ambas técnicas, lo que indicaba el efecto significativo de la cirugía refractiva con láser excimer sobre las propiedades biomecánicas corneales. Sin embargo, los cambios que ocurrían con FEMTOLASIK eran más significativos que con PRK.⁵⁶¹

Por otro lado es importante señalar que los parámetros obtenidos con el dispositivo Corvis ST en su primera versión han presentado una buena fiabilidad en ojos vírgenes y tras cirugía PRK.⁵⁸⁴ La repetibilidad también era buena en ojos normales y con QC.^{505,533} Así mismo, los nuevos índices de respuesta a la deformación corneal (DCR), desarrollados con la nueva actualización del software, están mostrando buenos resultados en la demostración de la fragilidad biomecánica de la córnea queratócónica.⁵⁰⁶ Al tratarse de un equipo relativamente nuevo, existen pocos estudios que evalúen la repetibilidad y la reproducibilidad de sus medidas. Sin embargo el primer estudio que investigaba la precisión de estas nuevas variables (Lopes et al. 2017)⁵⁶⁴ mostró buena precisión (repetibilidad y reproducibilidad) tanto para las mediciones de la PIO corregida biomecánicamente (bPIO) como para el resto de los parámetros DCR en ojos sanos, parámetros analizados en nuestro estudio.

Del mismo modo, la repetibilidad de las medidas del Pentacam ha sido estudiada por diferentes autores, encontrando resultados satisfactorios en algunos de los parámetros de la cámara anterior, como la profundidad, o en parámetros como la curvatura o la paquimetría corneal central.^{585,586} También se ha demostrado que las mediciones de curvatura y elevación obtenidas con Pentacam son exactas.^{410,586}

Puesto que los parámetros analizados en estos trabajos mostrados correspondían al primer software del Corvis ST difieren de los escrutados en nuestro estudio. Por tanto los compararemos con los que muy recientemente han estudiado el diagnóstico de ectasia o de QC para así facilitar la extracción de las conclusiones derivadas de esta tesis.

Los estudios de Ambrósio y colaboradores publicados en 2017^{259,390,449,486} tenían por objeto presentar el Índice Tomográfico y Biomecánico (TBI) que, como hemos visto en la introducción, combina la tomografía y la biomecánica corneales basadas en tecnología Scheimpflug, para mejorar la detección de la ectasia. Se estudiaron, retrospectivamente, pacientes de diferentes continentes con córneas normales y con QC. Los parámetros del Pentacam HR y del Corvis ST se analizaron y combinaron utilizando diferentes métodos de inteligencia artificial. Las exactitudes para detectar la ectasia del *Belin-Ambrósio Enhanced Ectasia Display* (BAD-D) y del Índice Biomecánico Corvis (CBI) se compararon con el TBI. El método aleatorio con validación cruzada empleado proporcionó el mejor modelo de inteligencia artificial. El AUROC para detectar grupos de ectasia del TBI fue 0,996, estadísticamente más alto

que el del BAD-D (0,956) y del CBI (0,936). El valor de corte del TBI de 0,79 proporcionó una sensibilidad del 100% para detectar ectasia clínica con una especificidad del 100%. Un valor de corte del TBI optimizado de 0,29 proporcionó una sensibilidad del 90,4% con un 96% de especificidad en el grupo de ojos con topografía normal. Lo cual demostraba que el TBI proporcionaba una mayor precisión para detectar ectasia en comparación con otros parámetros topométricos, tomográficos y biomecánicos.

Este año, Salomão et al.⁵⁵⁸ han mostrado los beneficios de los nuevos índices tomográficos y biomecánicos reportados por el equipo de Ambrósio haciendo una revisión bibliográfica de la evolución en la mejora de las técnicas de diagnóstico de ectasia. Lanzan la hipótesis de que, como ya hemos mostrado, los procedimientos fotoablativos corneales adelgazan y debilitan la córnea, por tanto, los algoritmos actuales probablemente serán positivos después de la cirugía, incluso en casos estables, lo cual da pie a nuestros análisis. Este mismo artículo menciona el reciente estudio, publicado también este año, de Sedaghat et al.⁵⁶⁰ que valida externamente los resultados obtenidos por Ambrósio et al. Los resultados que publican, con la inclusión de pacientes con QC procedentes de India e Irán y un grupo control de ojos sanos, revelan niveles de sensibilidad y especificidad muy parejos a los del estudio original, validando la hipótesis de que el TBI puede representar el índice de máxima sensibilidad en la detección de ectasias sutiles.

Por otra parte, como ya se ha comentado, todos los pacientes participantes en el estudio fueron intervenidos siempre por el mismo cirujano entrenado en las dos técnicas quirúrgicas, realizándola siempre de la misma manera y bajo las mismas pautas. De igual forma, las revisiones siempre fueron llevadas a cabo por el mismo equipo de optometristas y oftalmólogos, con los mismos criterios de actuación. De este modo, se ha intentado minimizar, en la medida de lo posible, las posibles diferencias generadas en la toma de datos por distintos especialistas.

5.1.- ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS PRE Y POSTQUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES DE FEMTOLASIK POR ESTRATIFICACIÓN DE PTA

5.1.1.- Características de la muestra

Con el intento de aumentar la significación estadística se dividió la población intervenida mediante FEMTOLASIK en dos grupos homogéneos de porcentaje de tejido alterado (PTA): ojos con PTA inferior al 35% (n= 71) y ojos con más del 35% (máximo 40%: criterio de exclusión; n= 79;) de PTA.

Creemos que una de las ventajas de nuestra metodología frente a estudios similares es la estratificación de la muestra en niveles de PTA. El PTA proporciona una medida más personalizada de la alteración biomecánica con un significado diferente

para cada individuo. Esta estratificación permite evaluar, en mayor medida, el impacto de cada técnica quirúrgica.^{353,364-366}

Respecto al período de seguimiento, 1 mes tras la intervención, momento en que el paciente era dado de alta, es similar al de otros estudios prospectivos, entre 1 y 3 meses.^{559,562,568} Aunque el estudio de Hassan et al., que analiza los cambios a los 3 y a los 6 meses, confirma la estabilidad de los parámetros medidos en ese intervalo.⁵⁶¹

Sería interesante comparar los resultados obtenidos con los que se consiguieran al año de la intervención. Ese fue el propósito original de esta tesis, pero los buenos resultados refractivos y visuales de la cirugía hacen que los pacientes no acudan en años a una revisión, con lo cual la muestra sufriría una importante pérdida de reclutados.

5.1.2.- Datos tomográficos y biomecánicos

5.1.2.1.- PTA <35% (Grupo FL1)

En este grupo, a excepción de la bPIO, en todas las variables se encuentran diferencias estadísticas entre los valores promedio previos y posteriores a la cirugía FEMTOLASIK ($p=0,000$ y $p=0,019$ para DAR).

La Figura 78 muestra los índices de la pantalla de integración tomográfica y biomecánica (ARV) previos a la intervención de un paciente perteneciente a este grupo. Se puede comprobar gráficamente cómo estos valores aparecen en verde, es decir quedan dentro de los valores normalizados. Tras la intervención (Figura 79) estos valores se muestran en rojo, indicando riesgo de ectasia.

Tras la cirugía, las variables ARTh y SP-A1 sufrieron una reducción significativa de sus números previos, unos valores inferiores son sinónimo de un tejido más débil y se asocian a un mayor riesgo de ectasia corneal. Por el contrario, valores superiores del DAR son indicadores de ectasia, como así ocurrió tras la intervención.⁵⁰⁶

En cuanto al CBI el valor promedio sufre un aumento de $0,80 \pm 0,29$. Si sumamos este valor al promedio previo a la cirugía daría un resultado de 0,86, muy por encima del 0,5 indicativo de elevado riesgo de ectasia.⁵⁰⁶

Igualmente, el TBI pasa de un valor previo de 0,08 a un valor postquirúrgico de 0,51, que también es sinónimo de alto riesgo de sufrir ectasia.⁵⁵⁸

El BAD-D, que tras la cirugía obtiene un incremento medio de $1,02 \pm 0,56$, alcanza un valor final de 1,74, quedando dentro del intervalo de confianza de 1,60 y 1,88, es decir, en límites de sospecha de ectasia.⁴⁴⁷

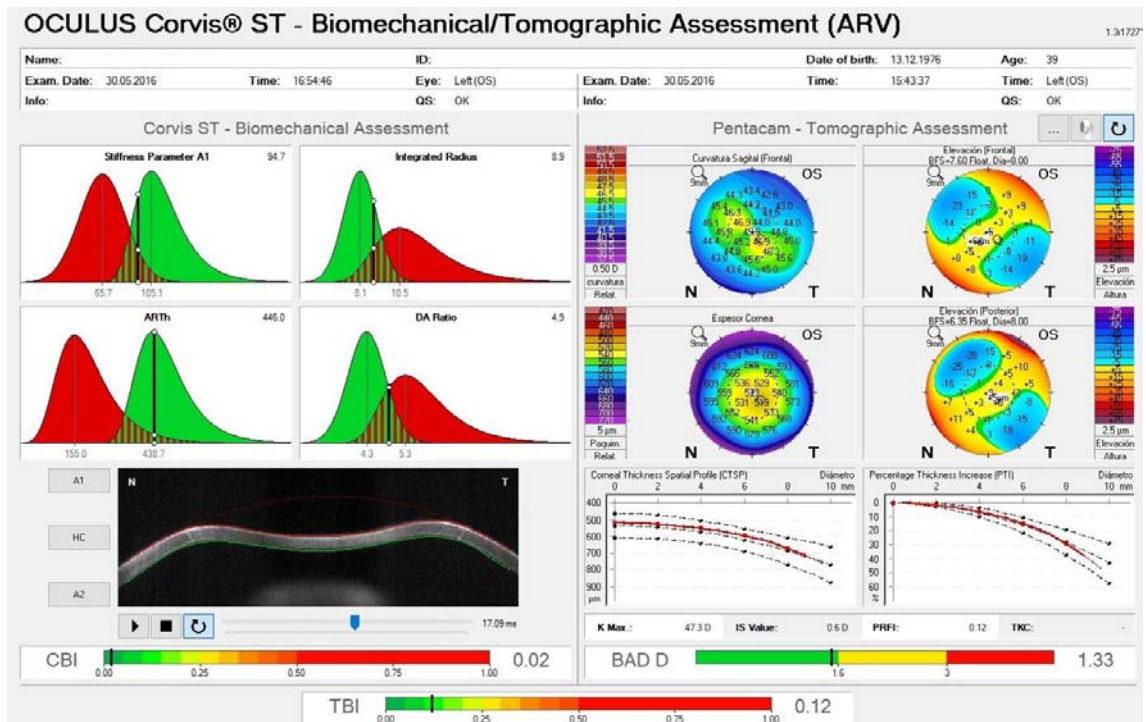


Figura 78. Pantalla ARV previa a cirugía FEMTOLASIK de un paciente con PTA < 35%. De un modo gráfico se aprecia que los índices CBI, BAD-D y TBI quedan dentro de los límites normalizados (verde)

En cuanto al EE, con un dato postcirugía de $-0,022$ D, representa un buen resultado refractivo, lo cual indica el buen ajuste del nomograma de cálculo para este grupo.

Por último, destacar que el hecho de que los valores pre y postquirúrgicos de la bPIO sean iguales ($-0,03$ mmHg de cambio) representa la enorme exactitud del Corvis ST para la medición de la PIO en cualquier paciente, intervenido o no de cirugía corneal, evitando hacer ajustes en las mediciones tonométricas tradicionales tras la cirugía, ya que la evaluación de la PIO es un factor determinante en el diagnóstico y el manejo del glaucoma y de otras enfermedades oculares relacionadas.¹²⁴

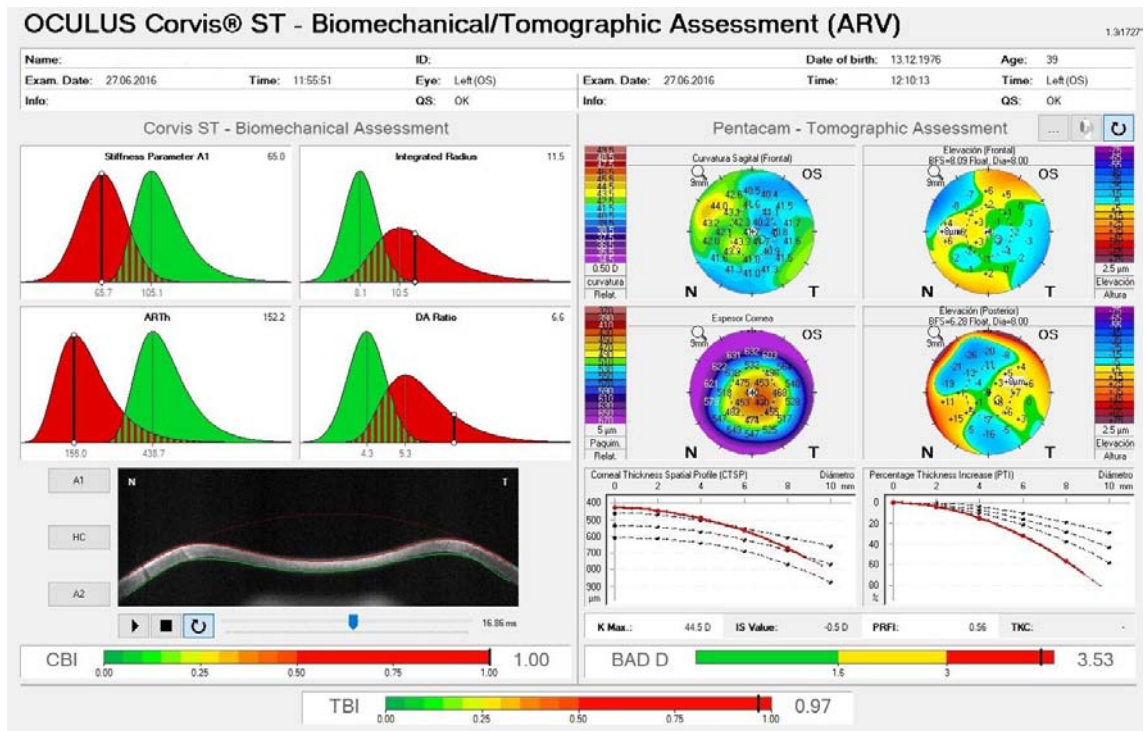


Figura 79. Pantalla ARV postcirugía FEMTOLASIK del mismo paciente . Como se ve en las gráficas de color inferiores ahora los índices CBI, BAD-D y TBI quedan dentro de los límites de riesgo de ectasia (rojo)

5.1.2.2.- PTA >35% (Grupo FL2)

Al igual que en el grupo anterior (FL1), se producen diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedio previos y posteriores a la cirugía FEMTOLASIK en todas las variables excepto en la bPIO, que no sufre cambios tras la misma.

Los parámetros paquimétricos, como son la PQT y el ART-h sufren una disminución mayor que en el FL1, como cabía esperar al eliminar mayor porcentaje de tejido.

La variable SP-A1 también se reduce en mayor grado que en FL1. Sin embargo el DAR muestra el mismo incremento que en el primer grupo.

Tanto el TBI como el BAD-D aumentan sus índices notablemente tras el procedimiento ablativo en comparación con FL1, al igual que el CBI, pero este lo hace en menor medida.

En referencia al EE, con un resultado postcirugía de -0,12 D, aunque apunta a una leve hipocorrección, sigue siendo un buen resultado refractivo, aunque levemente superior al de FL1, lo cual aconseja un ajuste del nomograma de cálculo para este grupo.

Estos resultados muestran que, en la comparativa de grupos, que para los parámetros incluidos en el análisis se produce un mayor cambio de forma y biomecánica debido a la cirugía con el incremento del PTA e, hipotéticamente, una mayor exposición a ectasia tras el FEMTOLASIK cuanto mayor PTA se programe, así como a una mayor tendencia de hipocorrección miópica.

5.2.- ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS PRE Y POSTQUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES DE PRK POR ESTRATIFICACIÓN DE PTA

5.2.1.- Características de la muestra

El tamaño de la muestra es reducido puesto que la técnica PRK se realiza menos por su recuperación visual más lenta y un postoperatorio doloroso. Además, la recesión económica de los últimos años en la sociedad del estudio ha mermado el crecimiento de la cirugía refractiva en general. No obstante, se evidencia una significación estadística tan marcada que, en muchos de los parámetros analizados, hace pensar que la muestra elegida es representativa y, por lo tanto, las conclusiones derivadas pueden ser generalizables.

Al igual que hemos hecho con la técnica FEMTOLASIK para comparar las variables objetivo antes y después de la aplicación de la técnica quirúrgica PRK hemos dividido la muestra, esta vez en tres estratos de PTA: < 20% (n= 6) , entre 20% y 25% (n= 15), y ojos con > 25% (n= 27).

5.2.2.- Datos tomográficos y biomecánicos

5.2.2.1.- PTA <20% (Grupo PK1)

Al ser el tamaño de muestra muy reducido, las conclusiones que se obtendrían mediante el proceso de inferencia estadística no serían fiables. Así, en este caso, sólo pudimos describir los resultados mediante estadísticos y recomendar el aumento del tamaño muestral en futuras investigaciones.

Aun así, los índices más significativos en cuanto a la detección de ectasia, como el TBI, el CBI y el BAD-D reflejan un cambio significativo tras la PRK, dejando a las córneas de estos pacientes en potencial riesgo de ectasia, al alcanzar valores similares a los del grupo FL1.

Respecto al EE, el promedio resultante fue de 0,0 D, demostrando un excelente resultado refractivo y buen ajuste del nomograma de cálculo.

5.2.2.2.- PTA 20-25% (Grupo PK2)

En el grupo PK2, con un 5% más de tejido alterado con respecto al grupo PK1, nuevamente las variables ARTh y SP-A1 muestran, tras la cirugía, una reducción significativa, reflejo de un debilitamiento del tejido corneal, quedando expuesto a un mayor riesgo de ectasia corneal. Lo mismo indican los valores del DAR, aumentados por la intervención.

En cuanto al valor promedio del CBI sufre una importante alteración, casi duplicando el valor del anterior grupo. Sumando este valor al promedio previo a la cirugía se alcanza casi el máximo valor de riesgo de ectasia de 1,0 (0,985; $p=0,001$).

Igualmente, el TBI postquirúrgico supera los límites de riesgo de ectasia ($> 0,5$) con un resultado medio de 0,85 ($p= 0,001$).

El BAD-D tras la cirugía, con un p -valor de 0,000, supera el límite normativo de 1,6, con un promedio final de 2,6 (aumento de 0,94) que indica alta sospecha de ectasia.

En referencia al EE, al igual que en PK1, el resultado refractivo postcirugía vuelve a ser excelente, +0,11 D (levemente positivo), sugiriendo un buen ajuste del nomograma.

5.2.2.3.- PTA >25% (Grupo PK3)

El grupo PK3 cuenta con el mayor número de sujetos a analizar ($n=27$) siendo, por tanto, posiblemente el de mayor significación estadística.

Para los casos en los cuales el PTA era superior al 25%, obtuvimos niveles de significación inferiores a 0,05 para todas y cada una de las variables analizadas.

Destacamos el valor final del BAD-D de 3,475 (aumento de 2,257), el más elevado de los tres grupos, que indica un elevado riesgo de ectasia.

El incremento en los índices TBI y CBI, sin embargo, muestra valores similares al del grupo PK2.

Nuevamente el resultado refractivo, medido a través del EE, refleja el buen ajuste del cálculo obteniendo un resultado de +0,03 D.

La KMax se reduce de media 1,24 D, como es lógico tras ablacionar tejido. Señalamos un caso donde la KMax postoperatoria alcanzó un valor de 49,7 D, bastante superior al de las 48,0 D que se asocia con grado 1 de QC en la clasificación de Amsler-Krumeich. La Figura 80 muestra los elevados índices postoperatorios en la pantalla ARV de dicho paciente, cuya evolución debe ser muy vigilada en el futuro.

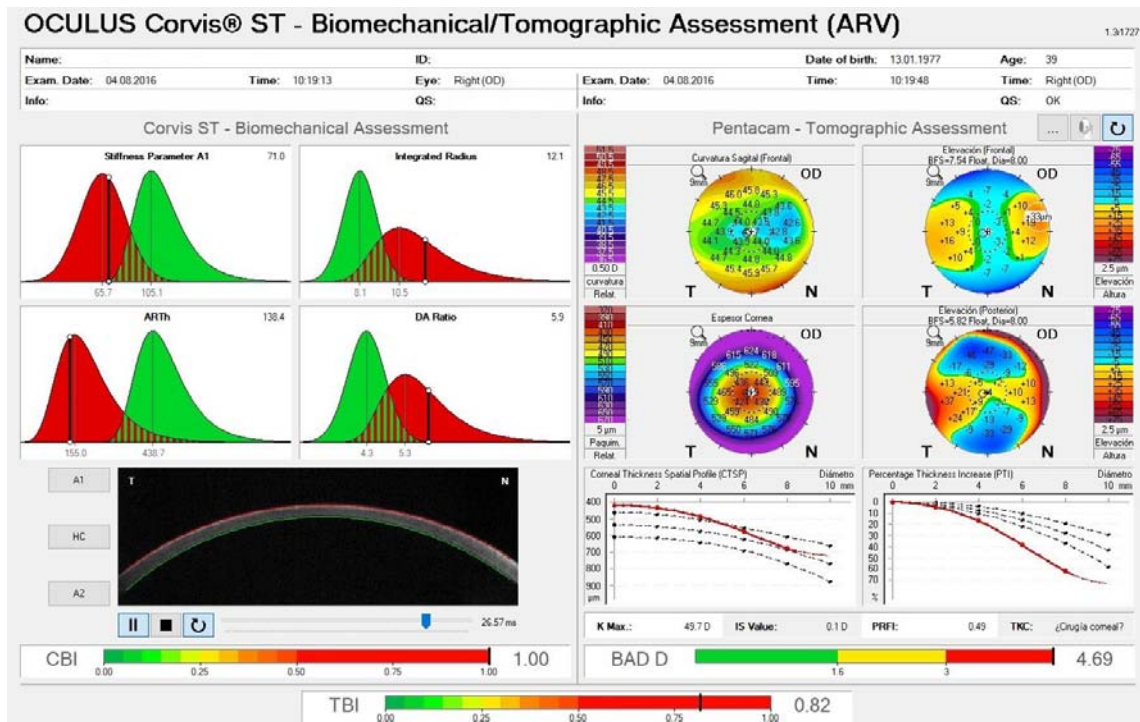


Figura 80. Pantalla ARV postcirugía PRK con PTA >25% de un paciente con KMax > 48,0 D. Como se ve en las gráficas de color inferiores los índices CBI, BAD-D y TBI quedan dentro de los límites de riesgo de ectasia (rojo)

Válido tanto para PK1, como para PK2 y PK3, nos llama la atención que los valores pre y postquirúrgicos de la bPIO no eran iguales como ocurría en la técnica FEMTOLASIK, mostrando datos inferiores tras la intervención. Puede que, aunque la toma de los datos posteriores a la intervención PRK se haya realizado a los 2 meses, coincidiendo con el alta de los pacientes, donde ya han alcanzado la recuperación visual, influya que la respuesta de cicatrización corneal tras la PRK suela ser más intensa que después del LASIK para un mismo grado de corrección,²⁶³ y sea necesaria una valoración a largo plazo.

5.3.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS TÉCNICAS FEMTOLASIK Y PRK DE LAS DIFERENCIAS PRE Y POSTQUIRÚRGICAS POR ESTRATIFICACIÓN DE EQUIVALENTE ESFÉRICO

5.3.1.- Características de la muestra

Creímos que una ventaja de nuestra metodología frente a estudios similares sería la de estratificar la muestra en 3 niveles de miopía: baja, media y alta o, lo que es igual, en tres niveles de equivalente esférico (EE): EE 0,0-3,0 D, EE 3,0-6,0 D y EE 6,0-9,0 D. Pensamos que esta estratificación permite evaluar, en mayor medida, el impacto de cada técnica y una mejor comparación entre ambas.

Como ya mencionamos anteriormente, las muestras de cada técnica fotoablativa no son homogéneas, siendo superior el número de sujetos intervenidos con FEMTOLASIK en el período de reclutamiento, por ser este el procedimiento más empleado hoy en día por su rápida recuperación visual y su indoloro postoperatorio.

En este apartado compararemos ambas técnicas quirúrgicas, en los diferentes grupos de EE, por variables, que describimos a continuación:

5.3.2.- Datos tomográficos y biomecánicos

5.3.2.1.- Paquimetría corneal (PQT)

En cuanto a los valores paquimétricos haremos referencia a los datos descriptivos.

Propio de ambas técnicas, donde el láser excimer produce ablación del tejido corneal central (en el caso de la miopía), se produce una reducción en la PQT central en los tres grupos de EE. Mayor reducción cuanto mayor es el error miópico corregido. En los grupos EE 0-3 y EE 3-6 no hay diferencias entre ambas técnicas en cuanto al valor promedio.

Sin embargo, podemos apreciar que en el EE 6-9 se produce una reducción mayor en la PRK que en el FEMTOLASIK, 20 μm de diferencia. Esto puede estar relacionado con que, como en la PRK se ahorran 120 μm del flap, se suelen programar zonas ópticas más amplias.

5.3.2.2.- Valor de queratometría máxima (K Max)

En todos los grupos los valores promedio obtenidos son negativos lo que implica que, en media, los valores postoperatorios son inferiores a los preoperatorios en la variable K Max.

5.3.2.3.- Ratio de Amplitud de Deflexión (DAR)

En los rangos de EE 0-3 y EE 6-9 no existen evidencias estadísticas significativas para rechazar la igualdad de distribuciones, con lo que podemos concluir que en estos rangos no existen diferencias por tipo de cirugía en el DAR.

Como podemos observar en la tabla de estadísticos descriptivos el valor promedio de la diferencia post –pre en la técnica PRK es de 0,096, con un intervalo de confianza al 95% de (0,055; 0,137) por lo que los valores posteriores son superiores a los previos a la intervención. En el caso de la cirugía FEMTOLASIK la diferencia entre el

post y el pre es de -0,001 con un intervalo de confianza que oscila entre los valores (-0,081; 0,079).

5.3.2.4.- Ambrosio Relational Thickness (ARTh)

Según los resultados obtenidos para el estadístico U de *Mann-Whitney* no podemos asumir que se produzcan diferencias entre los tipos de cirugía para el ARTh en ninguno de los dos rangos de EE analizados. El nivel de significación obtenido en ambos casos es superior a 0,05 por lo que podemos asumir que no existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar la igualdad de las distribuciones, es decir, las muestras proceden de poblaciones con la misma distribución. En resumen podemos afirmar que aplicar una u otra técnica no influye en los resultados del ARTh.

Sin embargo, si nos fijamos en los resultados de los descriptivos, en el grupo EE 6-9 se produce una reducción de 80 μm más con la técnica FEMTOLASIK, es decir estas córneas presentan un cambio paquimétrico más brusco desde el centro a la periferia y, por tanto, más expuestas a riesgo de ectasia.⁵⁰⁶

5.3.2.5.- Presión intraocular corregida biomecánicamente (bPIO)

Según los resultados obtenidos en las pruebas de normalidad no podemos asumir normalidad de las distribuciones de la bPIO en los rangos de EE.

Al aplicar pruebas no paramétricas para comparar las distribuciones de FEMTOLASIK y PRK vemos que los rangos promedios de los grupos de EE 0-3 y EE 6-9 están muy próximos, es decir, no se producen diferencias en los resultados de bPIO para las dos técnicas en estos grupos. En el grupo intermedio es donde obtenemos un nivel de significación inferior a 0,05 lo que nos indica que las técnicas PRK y FEMTOLASIK producen diferentes resultados cuando el EE está comprendido entre 3,0 y 6,0 D.

Al igual que en la estratificación PTA, la bPIO medida tras la PRK presenta valores inferiores. Medidas que, como mencionamos antes, pueden estar influidas por la respuesta de cicatrización corneal más intensa en esta técnica.

5.3.2.6.- Índice Biomecánico Corvis (CBI)

Como reflejan los resultados descriptivos no se producen diferencias notables en los valores promedio en cada grupo entre ambas cirugías.

En los tres estratos, el CBI alcanza valores muy superiores al 0,5, que marca el límite de riesgo de ectasia. En el EE 0-3 el CBI supera el 0,7, mientras que en los grupos EE 3-6 y EE 6-9 este índice biomecánico es mayor de 0,9. De lo que se deduce que a

mayor defecto miópico a corregir mayor CBI en el postoperatorio y, por tanto, mayor riesgo a sufrir ectasia.

5.3.2.7.- Índice Biomecánico Tomográfico (TBI)

Para el TBI no podemos asumir que se produzcan diferencias estadísticamente significativas para los tipos de cirugía aplicada en ninguno de los grupos de casos según el equivalente esférico puesto que obtenemos los valores de significación superiores a 0,05.

Para el grupo de corrección de baja miopía, el TBI postquirúrgico queda en el rango de “sospecha” de ectasia (0,3-0,5). En cambio, para los grupos de corrección de miopía media y alta el TBI alcanza valores superiores a 0,6 y 0,7, respectivamente.

5.3.2.8.- Valor Belin-Ambrosio de Ectasia (BAD-D)

Aunque para el grupo EE 0-3 no podemos asumir normalidad de las distribuciones según el tipo de cirugía aplicado, al revisar los datos descriptivos, descubrimos que en los ojos sometidos a PRK el BAD-D alcanza un valor de 1,888 y en los sometidos a FEMTOLASIK este valor es de 1,621, es decir ambos quedan dentro del intervalo de confianza de 1,60 y 1,88 del BAD-D, límites de sospecha de ectasia.

Este límite es superado por el valor promedio postoperatorio (>2,3), muy parejo en ambas técnicas, del grupo EE 3-6.

El aumento del BAD-D en el último grupo es similar y muy elevado en ambas técnicas, en torno a 2,77. Pero, si nos fijamos en los valores preoperatorios, en donde para la técnica FEMTOLASIK es de 0,59 y para la PRK es de 1,14 (algo elevado, ya que suelen presentar córneas más finas), los valores postoperatorios serían de 2,34 y de 3,81 respectivamente, lo que se traduce en que las córneas intervenidas mediante PRK quedarían en mayor riesgo de ectasia, al menos si se intenta corregir altas miopías.

5.3.2.9.- Stiffness Parameter (SP-A1)

En los tres grupos se produce una disminución en el parámetro que mide la rigidez corneal en el primer aplanamiento. El debilitamiento es mayor cuanto más defecto miópico se corrija. Salvo en el grupo de baja miopía, en donde el SP-A1 se reduce más en la técnica FEMTOLASIK, en los otros dos grupos el cambio a menor rigidez es mayor en los ojos de PRK.

5.3.2.10.- Resultados refractivos

A pesar de los datos antes mencionados donde comprobamos que todas las córneas sufren grandes cambios en forma y biomecánica, quedando debilitadas y expuestas a riesgo de ectasia, los resultados refractivos muestran números muy precisos.

El acierto en el ajuste del nomograma de cálculo es mayor cuanto menor es el defecto miópico a programar.

En el grupo de baja miopía se logra la emetropía absoluta, es decir $EE = 0,0$ D. En el grupo de miopía media, el resultado es más preciso en PRK, $EE = +0,12$ D, frente a una levísima hipocorrección en el FEMTOLASIK, $EE = -0,06$ D. En el último grupo los cálculos para la PRK son más exactos, con un EE postcirugía de $-0,10$ D, por un $-0,48$ D del FEMTOLASIK.

6.- Conclusiones

6.- Conclusiones

Tras el análisis detallado de los resultados obtenidos y atendiendo a los objetivos marcados que se plantearon al principio de este estudio, las conclusiones obtenidas se detallan a continuación.

1. Los nuevos índices biomecánicos corneales aportados por el Corvis ST y su integración con los parámetros tomográficos del Pentacam HR permiten obtener una mayor y más sensible información tanto para el cribaje de candidatos a cirugía refractiva corneal como para el estudio del impacto en forma y biomecánica tras la misma, en las diferentes técnicas, así como su evolución en el tiempo.
2. Es necesario un mayor y homogéneo número de pacientes, quizá procedente de un equipo multicéntrico, que permita obtener valores normalizados para pacientes sometidos a cirugía fotoablativa.
3. El nivel de porcentaje de tejido alterado (PTA) proporciona una medida más personalizada de la alteración biomecánica. La estratificación de la muestra por grupos de PTA permite evaluar, en mayor medida, el impacto de cada técnica quirúrgica.
4. Los resultados de la cirugía FEMTOLASIK revelan que el riesgo de ectasia es mayor cuanto mayor es el porcentaje de tejido alterado por la misma, proponiendo como nuevo límite de PTA el 35%.
5. La cirugía PRK también revela cambios significativos en los parámetros comparados. Los alarmantes valores del CBI, TBI y BAD-D tras esta técnica proponen como límite de riesgo de ectasia iatrogénica un PTA máximo del 25%.
6. En ambas técnicas se observan cambios en todos los parámetros más significativos cuanto mayor es el defecto miópico corregido en función de cambios de equivalente esférico (EE). Sin embargo, en la mayoría de las variables (DAR, CBI, TBI y BAD-D) no hay una diferencia significativa en los cambios postquirúrgicos entre ambas técnicas, indicando que el FEMTOLASIK no es más invasivo que la PRK. Tan solo en el índice ART-h para el grupo de corrección de más de 6,0 D se produce una reducción mayor con la técnica FEMTOLASIK indicando un mayor riesgo de ectasia, mientras que el índice SP-A1 refleja una mayor pérdida de rigidez en los ojos intervenidos de PRK. Esta conclusión debe ser tomada con cautela debido a la falta de homogeneidad de la muestra. En general, el cambio en los parámetros sugiere no superar la corrección de 6,0 D de miopía con ninguna de las dos técnicas, puesto que el riesgo de queratectasia es elevado.
7. No se encuentran diferencias estadísticas pre y postquirúrgicas en la evaluación de la PIO corregida biomecánicamente (bPIO).

8. Se confirma que Corvis ST es una herramienta objetiva en la medición de la PIO, determinante para el diagnóstico y el manejo del glaucoma y de otras enfermedades oculares relacionadas, si esta es corregida biomecánicamente.
9. En general se obtienen muy buenos resultados refractivos con ambas técnicas, tendiéndose a una leve hipocorrección cuanto mayor es el defecto miópico. Se obtienen mejores resultados refractivos con la PRK que con el FEMTOLASIK. Esto refleja que a mayor cambio en forma y biomecánica menor precisión en el resultado.
10. Es aconsejable incluir parámetros biomecánicos en los nomogramas de cálculo prequirúrgicos para mejorar la predicción de los resultados refractivos.
11. Si bien podemos reconocer mejoras significativas para generar modelos biomecánicos corneales *in vivo* en los últimos años, aún se necesita investigación adicional que permita predecir los resultados clínicos de los diferentes tratamientos oculares antes de su desempeño, permitiendo su optimización.
12. Reconocida la relevancia del tema se plantea la necesidad de obtener mayor evidencia del tema planteado. Los resultados y las conclusiones pueden ser difundidos en el gremio de los clínicos, tanto optometristas como oftalmólogos, dedicados a la cirugía refractiva. De igual forma ser útiles para futuras investigaciones.

7.- Bibliografía

7.- Bibliografía

1. Adler, F. H., In Kaufman, P. L., & In Alm, A. (2004). *Adler fisiología del ojo: Aplicación clínica*. Madrid: Elsevier.
2. F. H. Netter, *Atlas of Human Anatomy*, Saunders Elsevier, 4th edition, 2006.
3. Willoughby, C. E., Ponzin, D., Ferrari, S., Lobo, A., Landau, K., & Omid, Y. (2010). 126 Anatomy and physiology of the human eye: Effects of mucopolysaccharidoses disease on structure and function - a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 38(SUPPL. 1), 2–11.
4. Ramírez EV, Arroyo ME, Magaña M. *Determinación del estado refractivo en niños sanos, en el Hospital General de México*. Rev Mex Oftalmol. 2003; 77(3)
5. Iribarren, R., Morgan, I., Nangia, V., and Jonas, J. *Crystalline lens power and refractive error*. Invest Ophthalmol Vis Sci 53, 2 (2011), 543–550.
6. Navarro, R. *The optical design of the human eye: a critical review*. Journal of Optometry 2, 1 (2009), 3–18.
7. Atchison, D. A., Smith, G., & Smith, G. (2000). Optics of the human eye.
8. Óptica Fabregas.net. *Evolución de la visión en el niño I*. Optometría Pediátrica. 2009.
9. American Academy of Ophthalmology. Parte III. Cap 3: *Optics of the Human eye*. En su: Clinical Optics. USA: American Academy of Ophthalmology; 2008. p 115-116. (Basic and Clinical Science Course; 3)
10. Solans Barri, T., García Sánchez, J., Cárceles Cárceles, JA. et al. *Refracción ocular y baja visión*. Cap 3: Defectos de refracción. LXXIX Ponencia oficial de la sociedad española de oftalmología 2003.
11. Solans Barri, T., García Sánchez, J., Cárceles Cárceles, JA., et al. *Refracción ocular y baja visión*. Cap 2, 1ª parte: Dioptrio ocular. LXXIX Ponencia oficial de la sociedad española de oftalmología 2003.
12. Aránguez, C., Bohórquez, P., Cortés, I. et al. *Manual de refracción para residentes de oftalmología. Miopía simple, alta y degenerativa*. Essilor, Madrid 1999.
13. Taylor, D. *Refraction and refractive errors*. In: Jensen , H. *Pediatric Ophthalmology*. Malden (USA): Blackwell Science Ltd. Second edition. 1997. Cap 7: 57-74
14. Curtin, B.J. *The myopias: basic science and clinical management*. Philadelphia: Harper & Row, 1985.
15. Perkins, E.S. *Morbidity from myopia*. Sight Saving Rev 1979; 11-19.
16. <http://www.aeo.es/Resumen-Prevalencia-de-la-miopia-en-Espana-presentado-en-EUROM1-1586>
17. Atchison, D. , Jones, C. E., Schmid, K. L., Pritchard, N., Pope, J. M., Strugnell, W. E., & Riley, R. a. (2004). *Eye shape in emmetropia and myopia*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 45(10), 3380–6.
18. Hyman, L., Gwiazda, J., Hussein, M., Norton, T. T., Wang, Y., Marsh-Tootle, W., & Everett, D. (2005). *Relationship of age, sex, and ethnicity with myopia progression and axial elongation in the correction of myopia evaluation trial*. Archives of Ophthalmology, 123(7), 977–87.
19. Charman, N. (2011). *Myopia: its prevalence, origins and control*. Ophthalmic & Physiological Optics : The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists), 31(1), 3–6.

20. Berntsen, D., Sinnott, L. T., Mutti, D. O., and Zadnik, K. (2012). *A randomized trial using progressive addition lenses to evaluate theories of myopia progression in children with a high lag of accommodation*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(2), 640–9.
21. Wallman, J., and Winawer, J. (2004). *Homeostasis of eye growth and the question of myopia*. *Neuron*, 43(4), 447–68.
22. Weizhong, L., Zhikuan, Y., Wen, L., Xiang, C., and Jian, G. (2008). *A longitudinal study on the relationship between myopia development and near accommodation lag in myopic children*. *Ophthalmic & Physiological Optics : The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 28(1), 57–61.
23. Meng, W., Butterworth, J., Malecaze, F., and Calvas, P. (2011). *Axial length of myopia: a review of current research*. *Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. 44 Zeitschrift Für Augenheilkunde*, 225(3), 127–34.
24. Berntsen, D., Sinnott, L. T., Mutti, D. O., & Zadnik, K. (2012). *A randomized trial using progressive addition lenses to evaluate theories of myopia progression in children with a high lag of accommodation*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(2), 640–9.
25. Wojciechowski, R. (2011). *Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error*. *Clinical Genetics*, 79(4), 301–320.
26. Mutti, D. O., Sinnott, L. T., Mitchell, G. L., Jones-Jordan, L. a, Moeschberger, M. L., Cotter, S. a, ... Zadnik, K. (2011). *Relative peripheral refractive error and the risk of onset and progression of myopia in children*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(1), 199–205.
27. Rose, K. a, Morgan, I. G., Ip, J., Kifley, A., Huynh, S., Smith, W., & Mitchell, P. (2008). *Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children*. *Ophthalmology*, 115(8), 1279–85.
28. Rudnicka, A. R., Owen, C. G., Nightingale, C. M., Cook, D. G., & Whincup, P. H. (2010). *Ethnic differences in the prevalence of myopia and ocular biometry in 10- and 11-year-old children: the Child Heart and Health Study in England (CHASE)*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(12).
29. Jones-Jordan, L. a, Mitchell, G. L., Cotter, S. a, Kleinstein, R. N., Manny, R. E., Mutti, D. O., ... Zadnik, K. (2011). *Visual activity before and after the onset of juvenile myopia*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(3), 1841–50.
30. Young et al. (2007). *Complex trait genetics of refractive error*. *Archives of Ophthalmology*, 125(1), 38–48.
31. Lopes, M. C., Andrew, T., Carbonaro, F., Spector, T. D., & Hammond, C. J. (2009). *Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(1), 126–31.
32. Mordechai, S., Gradstein, L., Pasanen, A., Ofir, R., El Amour, K., Levy, J., ... Birk, O. S. (2011). *High myopia caused by a mutation in LEPREL1, encoding prolyl 3-hydroxylase 2*. *American Journal of Human Genetics*, 89(3), 438–45.
33. Saw, S.-M. (2003). *A synopsis of the prevalence rates and enviro*. *Clinical and Experimental, Optometry, Journal Australian Optometrical Association*, 289–294.
34. Aránguez, C., Bohórquez, P., Cortés, I., et al. *Manual de refracción para residentes de oftalmología. Hipermetropía*. Essilor, Madrid 1999.

35. Solans Barri, T., García Sánchez, J., Cárceles Cárceles, J.A., et al. *Refracción ocular y baja visión. Cap 3: Defectos de refracción*. LXXIX Ponencia oficial de la sociedad española de oftalmología 2003.
36. Krachmer, J.H., Holland, E.J. *Cornea. Fundamentals of cornea and external disease*. Sant Lous: Mosby; 1997.
37. Freegard, T.J. *The physical basis of transparency of the normal cornea*. Eye (Lond) 1997;11 :465-471.
38. Nishida T. 1997. *Cornea*. In *Cornea, Vol. 1, Fundamentals of Cornea and External Disease*, Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Mosby Year Books, St Louis: 3-27.
39. Rozsa, A.J., Beuerman, R.W. *Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit*. Pain 1982 Oct;14(2):105-120.
40. Muller, L.J., Marfurt, C.F., Kruse, F., Tervo, T.M. *Corneal nerves: structure, contents and function*. Exp Eye Res 2003 May;76(5):521-542.
41. Weissman, B.A., Fatt, I., Rasson, J. *Diffusion of oxygen in human corneas in vivo*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981 Jan;20(1):123-125.
42. Konomi, H., Hayashi, T., Nakayasu, K., Arima, M. *Localization of type V collagen and type IV collagen in human cornea, lung, and skin. Immunohistochemical evidence by anti-collagen antibodies characterized by immunoelectroblotting*. Am J Pathol 1984Sep;116(3):417-426.
43. Nakayasu, K., Tanaka, M., Konomi, H., Hayashi, T. *Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas*. Ophthalmic Res 1986;18(1):1-10.
44. Kaufman, P.L., Alm, A. Adler. *Fisiología del Ojo*. 10th ed.: Eselvier España S.A.;2004.
45. Daniels, J.T., Harris, A.R., Mason, C. *Corneal epithelial stem cells in health and disease*. Stem Cell Rev 2006;2(3):247-254.
46. Thoft, R.A., Friend, J. *The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1983 Oct;24(10):1442-1443.
47. Buck, R.C. *Measurement of centripetal migration of normal corneal epithelial cells in the mouse*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985 Sep;26(9):1296-1299.
48. Schermer, A., Galvin, S., Sun, T.T. *Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells*. J Cell Biol 1986 Jul;103(1):49-62.
49. Dua, H.S., Miri, A., Alomar, T., Yeung, A.M., Said, D.G. *The role of limbal stem cells in corneal epithelial maintenance: testing the dogma*. Ophthalmology 2009 May;116(5):856-863.
50. Komai, Y., Ushiki, T. *The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991 Jul;32(8):2244-2258.
51. Marshall, G.E., Konstas. A.G., Lee. W.R. *Collagens in ocular tissues*. Br J Ophthalmol 1993 Aug;77(8):515-524.
52. Hogan, M., Alvarado, J., Weddel, E. *Histology of the Human Eye*. Philadelphia: Philadelphia; 1971.
53. Scott, J.E., Bosworth, T.R. *The comparative chemical morphology of the mammalian cornea*. Basic Appl Histochem 1990;34(1):35-42.
54. Wilson, S.E., Netto, M., Ambrosio, R., Jr. *Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease*. Am J Ophthalmol 2003 Sep;136 (3):530-536.
55. Jester, J.V. *Corneal crystallins and the development of cellular transparency*. Semin Cell Dev Biol 2008 Apr;19(2):82-93.

56. Scott, J.E, Bosworth, T.R. *The comparative chemical morphology of the mammalian cornea*. Basic Appl Histochem 1990;34.(1):35-42.
57. Dua, H.S., Faraj, L.A., Said, D.G., Gray, T., Lowe, J. *Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer)*. Ophthalmology. Sep; 120 (9): 1778-85. 2013
58. Johnson, D.H., Bourne, W.M., Campbell, R.J. *The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas*. Arch Ophthalmol 1982 Dec;100(12):1942-1947.
59. Nakagawa, T., Maeda, N., Okazaki, N., Hori, Y., Nishida, K., Tano, Y. *Ultrasound biomicroscopic examination of acute hydrops in patients with keratoconus*. Am J Ophthalmol 2006 Jun;141(6):1134-1136.
60. Obata, H., Tsuru, T. *Corneal wound healing from the perspective of keratoplasty specimens with special reference to the function of the Bowman layer and Descemet membrane*. Cornea 2007 Oct;26(9 Suppl 1):S82-9.
61. Hedbys, B.O., Mishima, S. *The thickness-hydration relationship of the cornea*. Exp Eye Res 1966 Jul;5(3):221-228.
62. (38) Cheng, H., Bates, A.K., Wood, L., McPherson, K. *Positive correlation of corneal thickness and endothelial cell loss. Serial measurements after cataract surgery*. Arch Ophthalmol 1988 Jul;106(7):920-922.
63. Michelacci, Y. *Collagens and proteoglycans of the corneal extracellular matrix*. Braz J Med Biol Res 2003; 36: 1037–1046.
64. Scott, J.E. *Proteoglycan-fibrillar collagen interactions*. Biochem J 1988; 252: 313–323.
65. Kao, W.W-Y & Liu, C-Y. *Roles of lumican and keratocan on corneal transparency*. Glycoconjugate J 2002; 19: 275–285.
66. Funderburgh, J., Funderburgh, M., Rodrigues, M., Krachmer, J. & Conrad, G. *Altered antigenicity of keratan sulfate proteoglycan in selected corneal diseases*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31: 419–428.
67. Praus, R. & Goldman, J. *Glycosaminoglycans in human corneal buttons removed at keratoplasty*. Ophthalmic Res 1971; 2: 223–230.
68. Borcherdig, M.S., Blacik, L., Sittig, R., Bizzell, J.W., Breen, M. & Weinstein, H. *Proteoglycans and collagen fibre organization in human corneoscleral tissue*. Exp Eye Res 1975; 21: 59–70.
69. Praus, R. & Goldman, J.N. *Glycosaminoglycans in the nonswelling corneal stroma of dogfish shark*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1970; 9: 131–136.
70. Scott, J.E. & Haigh, M. *Keratan sulphate and the ultrastructure of cornea and cartilage: a stand-in for chondroitin sulphate in conditions of oxygen lack?* J Anat 1988; 158: 95–108.
71. Bron, A. *The architecture of the corneal stroma*. Br J Ophthalmol 2001; 85: 379–381.
72. Quantock, A.J., Young, R.D. & Akama, T.O. *Structural and biochemical aspects of keratan sulphate in the cornea*. Cell Mol Life Sci 2010; 67: 891–906.
73. Hayes, S., Boote, C., Lewis, J. et al. *Comparative study of fibrillar collagen arrangement in the corneas of primates and other mammals*. Anat Rec 2007; 290: 1542–1550.
74. Newton, R.H., Meek, K.M. *Circumcorneal annulus of collagen fibrils in the human limbus*. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 1998; 39:1125-1134.
75. Aghamohammadzadeh, H., Newton, R.H., Meek, K.M. *X-ray scattering used to map the preferred collagen orientation in the human cornea and limbus*. Structure. 2004; 12:249–256.

76. Pinsky, P.M., van der Heide, D., Chernyak, D. *Computational modeling of mechanical anisotropy in the cornea and sclera*. J. Cataract. Refract. Surg. 2005; 31:136-145.
77. Pandolfi, A., Manganiello, F. *A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis*. Biomech. Model. Mechanobiol. 2006; 5:237-246.
78. Boote, C., Dennis, S., Newton, R.H., Puri, H. & Meek, K.M. *Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 2941–2948.
79. Jester, J.V., Winkler, M., Jester, B.E., Nien, C., Chai, D. & Brown, D.J. *Evaluating corneal collagen organization using high resolution non linear optical (NLO) macroscopy*. Eye Contact Lens 2010; 36: 260–264.
80. Petsche, S.J., Chernyak, D., Martiz, J., Levenston, M.E. & Pinsky, P.M. *Depth-dependent transverse shear properties of the human corneal stroma*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53: 873–880.
81. Meek, K.M., Tuft, S.J., Huang, Y. et al. *Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 1948–1956.
82. Kling, S. & Marcos, S. *Effect of hydration state and storage media on corneal biomechanical response from in vitro inflation tests*. J Refract Surg 2013; 29: 490–497.
83. Cheng, X., Hatami-Marbini, H. & Pinsky, P.M. *Modeling collagen-proteoglycan structural interactions in the human cornea*. In: Computer Models in Biomechanics (Gerhard A. Holzapfel, Ellen Kuhl editors), Springer: Netherlands, 2013; pp. 11–24.
84. Hatami-Marbini, H., Etebu, E. & Rahimi, A. *Swelling pressure and hydration behavior of porcine corneal stroma*. Curr Eye Res 2013; 38: 1124–1132.
85. Elsheikh, A., Alhasso, D. & Rama, P. *Assessment of the epithelium's contribution to corneal biomechanics*. Exp Eye Res 2008; 86: 445–451.
86. Dawson, D.G., Grossniklaus, H.E., Edelhauser, H.F. & McCarey, B.E. *Biomechanical and wound healing characteristics of corneas after excimer laser keratorefractive surgery*. J Refract Surg 2008; 24: S90–S96.
87. Dua, H.S., Faraj, L.A., Said, D.G., Gray, T. & Lowe, J. *Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer)*. Ophthalmology 2013; 120: 1778–1785.
88. Kotecha, A., Oddone, F., Sinapis, C. et al. *Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus*. J Cataract Refr Surg 2010; 36: 1822–1828.
89. Kuo, I.C., Broman, A., Pirouzmanesh, A. & Melia, M. *Is there an association between diabetes and keratoconus?* Ophthalmology 2006; 113: 184–190.
90. Kaji, Y., Usui, T., Oshika, T. et al. *Advanced glycation end products in diabetic corneas*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 362–368.
91. Vellara, H.R. & Patel, D.V. *Biomechanical properties of the keratoconic cornea: a review*. Clin Exp Optom 2015; 98: 31–38.
92. Wolffsohn, J.S., Safeen, S., Shah, S. & Laiquzzaman, M. *Changes of corneal biomechanics with keratoconus*. Cornea 2012; 31: 849–854.
93. Kenney, M.C. & Brown, D.J. *The cascade hypothesis of keratoconus*. Cont Lens Anterior Eye 2003; 26: 139–146.
94. Kiely, P.M., Carney, L.G. & Smith, G. *Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness*. Optom Vis Sci 1983; 60: 822–829.

95. Goldich, Y., Barkana, Y., Pras, E. et al. *Variations in corneal biomechanical parameters and central corneal thickness during the menstrual cycle.* J Cataract Refr Surg 2011; 37: 1507–1511.
96. Bilgihan, K., Hondur, A., Sul, S. & Ozturk, S. *Pregnancy induced progression of keratoconus.* Cornea 2011; 30: 991–994.
97. Gatziooufas, Z. & Thanos, S. *Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during pregnancy.* J Endocrinol Invest 2008; 31: 262–266.
98. Spoerl, E., Zubaty, V., Raiskup-Wolf, F. & Pillunat, L.E. *Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia.* Brit J Ophthalmol 2007; 91:1547–1550.
99. Cartwright, N.E.K., Tyrer, J.R. & Marshall, J. *Age-related differences in the elasticity of the human cornea.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 4324–4329.
100. Hafezi, F. *Smoking and corneal biomechanics.* Ophthalmology 2009; 116: 2259–e1.
101. Raiskup-Wolf, F., Spoerl, E., Kuhlisch, E. & Pillunat, L.E. *Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus.* J Refract Surg 2008; 24: S737–S740.
102. Madhukumar, E. & Vijayammal, P. *Influence of cigarette smoke on cross-linking of dermal collagen.* Indian J Exp Biol 1997; 35: 483–486.
103. Daxer, A., Misof, K., Grabner, B., Ettl, A., & Fratzl, P. *Collagen fibrils in the human corneal stroma: Structure and aging.* Invest Ophthalmol Vis Sci 39 (1998), 219–224.
104. Malk, S., Moss, S., Ahmed, N., Furth, A., Wall, R., & Meek, K. *Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes.* Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease 1138, 3 (1992), 222–228.
105. Baldwin, W., & Mills, D. *A longitudinal study of corneal astigmatism and total astigmatism.* American Journal of Optometry and Physiologic Optics 58, 3 (1981), 206–211.
106. Kling, S., & Hafezi, F. (2017). *95 Corneal biomechanics: a review.* Ophthalmic and Physiological Optics, 37(3), 240–252.
107. Sharma, P. & Maffulli, N. *Tendon injury and tendinopathy: healing and repair.* J Bone Joint Surg 2005; 87: 187– 202.
108. Wollensak, G., Spoerl, E. & Seiler, T. *Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin–ultraviolet- A-induced cross-linking.* J Cataract Refr Surg 2003; 29: 1780–1785.
109. Wang, H., Prendiville, P.L., McDonnell, P.J. & Chang, W.V. *An ultrasonic technique for the measurement of the elastic moduli of human cornea.* J Biomech 1996; 29:1633–1636.
110. Kampmeier, J., Radt, B., Birngruber, R. & Brinkmann, R. *Thermal and biomechanical parameters of porcine cornea.* Cornea 2000; 19: 355–363.
111. Hatami-Marbini, H. *Viscoelastic shear properties of the corneal stroma.* J Biomech 2014; 47: 723–728.
112. Kling, S., Bekesi, N., Dorransoro, C., Pascual, D. & Marcos, S. *Corneal viscoelastic properties from finite-element analysis of in vivo air-puff deformation.* PLoS ONE 2014; 9:e104904.
113. Rabinowitz, Y.S. *Ectasia after laser in situ keratomileusis.* Curr Opin Ophthalmol 2006; 17: 421–426.
114. Ambrosio, R. Jr., Nogueira, L.P., Caldas, D.L. et al. *Evaluation of corneal shape and biomechanics before LASIK.* Int Ophthalmol Clin 2011; 51: 11–38.

115. Kanellopoulos, A.J. & Pamel, G.J. *Review of current indications for combined very high fluence collagen cross-linking and laser in situ keratomileusis surgery.* Indian J Ophthalmol 2013; 61: 430–432.
116. Dupps, W.J. & Wilson, S.E. *Biomechanics and wound healing in the cornea.* Exp Eye Res 2006; 83: 709–720.
117. Kamiya, K., Shimizu, K. & Ohmoto, F. *Time course of corneal biomechanical parameters after laser in situ keratomileusis.* Ophthal Res 2009; 42: 167–171
118. Elsheikh, A., Wang, D., Brown, M., Rama, P., Campanelli, M. & Pye, D. *Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age.* Curr Eye Res 2007; 32: 11–19.
119. Swarbrick, H.A., Wong, G. & O’Leary, D.J. *Corneal response to orthokeratology.* Optom Vis Sci 1998; 75: 791–799.
120. Binder, P.S., May, C.H. & Grant, S.C. *An evaluation of orthokeratology.* Ophthalmology 1980; 87: 729–744.
121. Chen, D., Lam, A.K., Cho, P. *A pilot study on the corneal biomechanical changes in short-term orthokeratology.* Ophthalmic Physiol Opt 2009; 29: 464–471.
122. González-Méijome, J.M., Villa-Collar, C., Queirós, A., Jorge, J., Parafita, M.A. *Pilot study on the influence of corneal biomechanical properties over the short term in response to corneal refractive therapy for myopia.* Cornea 2008; 27: 421–426.
123. Yeh, T.N., Green, H.M., Zhou, Y., Pitts, J., Kitamata-Wong, B., Lee, S., Wang, S.L. et al. *Short term effects of overnight orthokeratology on corneal epithelial permeability and biomechanical properties.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 3902–3911.
124. Kohlhaas, M., Spoerl, E., Boehm, A.G., Pollack, K. *A correction formula for the real intraocular pressure after LASIK for the correction of myopic astigmatism.* J Refract Surg 2006; 22: 263–267.
125. Sultan, M.B., Mansberger, S.L. & Lee, P.P. *Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review.* Surf Ophthalmol 2009; 54: 643–662.
126. Broman, A.T., Congdon, N.G., Bandeen-Roche, K. & Quigley, H.A. *Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure.* J Glaucoma 2007; 16: 581–588.
127. Liu, J., Roberts, C.J. *Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis.* J Cataract Refract Surg 2005; 31: 146–155.
128. Kwon, T.H., Ghaboussi, J., Pecknold, D.A., Hashash, Y. *Role of corneal biomechanical properties in applanation tonometry measurements.* J Refract Surg 2010; 26: 512–519.
129. Tranchina, L., Lombardo, M., Oddone, F., Serrao, S., Schiano, Lomoriello, L., Ducoli, P. *Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure differences between an air-puff tonometer and the Goldmann applanation tonometer.* J Glaucoma 2013; 22: 416–421.
130. Khan, M.A. *Numerical study on human cornea and modified multiparametric correction equation for Goldmann applanation tonometer.* J Mech Behav Biomed Mater 2014; 30: 91–102.
131. Gatzoufas, Z., Labiris, G., Stachs, O., Hovakimyan, M., Schnaidt, A., Viestenz, A., Kasmann-Kellner, B. et al. *Biomechanical profile of the cornea in primary congenital glaucoma.* Acta Ophthalmol 2013; 91: e29–e34.

132. Grise-Dulac, A., Saad, A., Abitbol, O., Febraro, J-L., Azan, E., Moulin-Tyrode, C., Gatinel, D. *Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with openangle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes.* J Glaucoma 2012; 21: 486–489.
133. De Moraes, C.V., Hill, V., Tello, C., Liebmann, J.M., Ritch, R. *Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression.* J Glaucoma 2012; 21: 209–213.
134. Kotecha, A., Crabb, D.P., Spratt, A., Garway-Heath, D.F. *The relationship between diurnal variations in intraocular pressure measurements and central corneal thickness and corneal hysteresis.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50:4229–4236.
135. Shen, M., Wang, J., Qu, J., Xu, S., Wang, X., Fang, H., Lu, F. *Diurnal variation of ocular hysteresis, corneal thickness, and intraocular pressure.* Optom Vis Sci 2008; 85:1185–1192.
136. Medeiros, F.A., Weinreb, R.N. *Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer.* J Glaucoma 2006; 15: 364–370.
137. Pepose, J.S., Feigenbaum, S.K., Qazi, M.A., Sanderson, J.P., Roberts, C.J. *Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamics, and noncontact tonometry.* Am J Ophthalmol 2007; 143: 39–47.
138. Reznicek, L., Muth, D., Kampik, A., Neubauer, A.S., Hirneiss, C. *Evaluation of a novel Scheimpflug-based non-contact tonometer in healthy subjects and patients with ocular hypertension and glaucoma.* Br J Ophthalmol 2013; 97:1410–1414.
139. Vinciguerra, R., Elsheikh, A., Roberts, C. J., Ambrósio, R., Kang, D. S. Y., Lopes, B. T., ... Vinciguerra, P. (2016). 105 *Influence of Pachymetry and Intraocular Pressure on Dynamic Corneal Response Parameters in Healthy Patients.* Journal of Refractive Surgery, 32(8), 550–561.
140. Hager, A., Loge, K., Fullhas, M-O., Schroeder, B., Grobherr, M., Wiegand, W. *Changes in corneal hysteresis after clear corneal cataract surgery.* Am J Ophthalmol 2007; 144:341–346
141. De Freitas Valbon, B., Ventura, M.P., da Silva, R.S., Canedo, A.L., Velarde, G.C., Ambrosio, R. Jr. *Central corneal thickness and biomechanical changes after clear corneal phacoemulsification.* J Refract Surg 2012; 28:215–219
142. Kandarakis, A., Soumplis, V., Karampelas, M., Koutroumanos, I., Panos, C., Kandarakis, S., Karagiannis, D. *Response of corneal hysteresis and central corneal thickness following clear corneal cataract surgery.* Acta Ophthalmol 2012; 90:526–529.
143. Alió, J.L., Agdeppa, M.C., Rodríguez-Prats, J.L., Amparo, F., Piñero, D.P. *Factors influencing corneal biomechanical changes after microincision cataract surgery and standard coaxial phacoemulsification.* J Cataract Refract Surg 2010; 36:890–897
144. Spoerl, E., Huhle, M. & Seiler, T. *Induction of cross-links in corneal tissue.* Exp Eye Res 1998; 66: 97–103.
145. Meek, K.M. & Hayes, S. *Corneal cross-linking—a review.* Ophthalmic Physiol Opt 2013; 33: 78–93.
146. Kling, S., Remon, L., Pérez-Escudero, A., Merayo-Llodes, J. & Marcos, S. *Corneal biomechanical changes after collagen cross-linking from porcine eye inflation experiments.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 3961–3968.

147. Touboul, D., Gennisson, J-L., Nguyen, T-M. et al. *Supersonic shear wave elastography for the in vivo evaluation of transepithelial corneal collagen cross-linking*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 1976–1984.
148. Aldahlawi, N.H., Hayes, S., O’Brart, D.P., O’Brart, N.D. & Meek, K.M. *An investigation into corneal enzymatic resistance following epithelium-off and epithelium-on corneal crosslinking protocols*. Experimental Eye Research 2016; 153: 141–151.
149. Kymionis, G.D., Tsoulnaras, K.I., Grentzelos, M.A. et al. *Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol*. Am J Ophthalmol 2014; 158: 671–675 e1.
150. Raiskup-Wolf, F., Hoyer, A., Spoerl, E. & Pillunat, L.E. *Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results*. J Cataract Refr Surg 2008; 34:796–801.
151. Spoerl, E., Mrochen, M., Sliney, D., Trokel, S. & Seiler, T. *Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea*. Cornea 2007; 26: 385–389.
152. Zhang, G., Chen, S., Goldoni, S. et al. *Genetic evidence for the coordinated regulation of collagen fibrillogenesis in the cornea by decorin and biglycan*. J Biol Chem 2009; 284: 8888–8897.
153. Kamma-Lorger, C.S., Pinali, C., Martínez, J.C. et al. *Role of decorin core protein in collagen organisation in congenital stromal corneal dystrophy (CSCD)*. PLoS ONE 2016; 11: e0147948.
154. Metzler, K.M., Roberts, C.J., Mahmoud, A.M., Agarwal, G. & Liu, J. *Ex vivo transepithelial collagen cross-linking in porcine and human corneas using human decorin core protein*. J Refract Surg 2016; 32: 410–417.
155. Bawazeer, A.M., Hodge, W.G. & Lorimer, B. *Atopy and keratoconus: a multivariate analysis*. Brit J Ophthalmol 2000; 84: 834–836.
156. Pradhan, K.R., Reinstein, D.Z., Carp, G.I., Archer, T.J., Gobbe, M. & Gurung, R. *Femtosecond laser-assisted keyhole endokeratophakia: correction of hyperopia by implantation of an allogeneic lenticule obtained by SMILE from a myopic donor*. J Refract Surg 2013; 29: 777–782.
157. Ganesh, S., Brar, S. & Rao, P.A. *Cryopreservation of extracted corneal lenticules after small incision lenticule extraction for potential use in human subjects*. Cornea 2014; 33: 1355–1362.
158. Colin, J., Velou, S. *Current surgical options for keratoconus*. J Cataract Refract Surg. 2003. Vol. 29 p. 379-386.
159. McDonal, M.B., Hersh, P.S., Manche, E.E., et al. *Conductive keratoplasty for the correction of low to moderate hyperopia: U.S. clinical trial 1-year results on 355 eyes*. Ophthalmology. 2002. Vol. 109 p. 1978-1989.
160. Javaloy, J., Vidal, M.T., Ruiz-Moreno, J.M., & Alió, J.L. (2005). *Microscopía confocal de la córnea en la cirugía fotorrefractiva*. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, 80(9), 497-509.
161. Murray, A., Jones, L., Milne, A., Fraser, C., Lourenço, T., & Burr, J. (2005). *A systematic review of the safety and efficacy of elective photorefractive surgery for the correction of refractive error*. Review Body Report submitted to the Interventional Procedures Programme, National Institute for Health and Clinical Excellence.
162. S S. *Refractive Surgery: past, present, and futur*. In: Krachmer JH MM, Holland EJ, editor. Cornea. 2^a ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1873-92.
163. Fyodorov, S.N., Kurasoba, T.P. *Corneal biomicroscopy following repeated radial keratotomy*. Ann Ophthalmol 1983;15:506-11.

164. Waring, G.O. 3rd LM, McDonnell, P.J. *Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study 10 years after surgery.* Arch Ophthalmol 1994;112:1298-308.
165. Sawelson, H. MR. *Ten-year refractive and visual results of radial keratotomy.* Ophthalmology. 1995;102:1892-901.
166. Faktorovich, E.G. MR, Price FW Jr. *Effect of astigmatic keratotomy on spherical equivalent: results of the Astigmatism Reduction Clinical Trial.* Am J Ophthalmol. 1999;127:260-9.
167. Inoue, T, MN, Sasaki, K., Watanabe, H., Inoue, Y., Nishida, K., Inoue, Y., Yamamoto, S., Shimomura, Y., Tano, Y. *Factors that influence the surgical effects of astigmatic keratotomy after cataract surgery.* Ophthalmology. 2001;108:1269-74.
168. Muller-Jensen, K. FP, Siepe, U. *Limbal relaxing incisions to correct astigmatism in clear corneal cataract surgery.* J Refract Surg. 1999;15:586-9.
169. McDonald, M.B. DJ, Maloney, R.K., Manche, E.E., Hersh, P. *Conductive keratoplasty for the correction of low to moderate hyperopia: 1-year results on the first 54 eyes.* Ophthalmology. 2002;109:637-49.
170. Koch, D.D. KT, McDonnell, P.J., Menefee, R., Berry, M. *Hyperopia correction by noncontact holmium:YAG laser thermal keratoplasty. U.S. phase IIA clinical study with 2-year follow-up.* Ophthalmology. 1997;104:1938-47.
171. Chen, S.S. HJ. *Heat-induced changes in the mechanics of a collagenous tissue: pseudoelastic behaviour at 37°.* J Biomech. 1998;31:211-16.
172. Esquenazi, S. H.J., Kim, D.B., Bazan, N.G., Bui, V., Bazan, H.E. *Woundhealing response and refractive regression after conductive keratoplasty.* J Cataract Refract Surg. 2006;32:480-6.
173. Pallikaris, I. G., & Siganos, D. S. (1994). *Excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia.* Journal of Refractive Surgery, 10(5), 498-510.
174. GH P. *The Alcon/Summit/Autonomous perspective on fixed vs. variable spot ablation.* J Refract Surg. 2001;17:S592-S3.
175. BJ. B. *Entendiendo los laser refractivos.* Boyd BJ AS, Agarwal A, Agarwal A, editor. Panama: Highlights of Ophthalmology 2001.
176. Fiore, T. C.F., Brancato, R. *Broad beam vs. flying spot excimer laser: refractive and videokeratographic outcomes of two different ablation profiles after photorefractive keratectomy.* J Refract Surg 2001;17:534-41.
177. Porter, J. YG, MacRae, S., Pan, G., Twietmeyer, T., Cox, I.G., Williams, D.R. *Surgeon offsets and dynamic eye movements in laser refractive surgery.* J Cataract Refract Surg. 2005;31:2058-66.
178. McDonald, M.B. DM, Frantz, J.M., Kraff, M.C., Krueger, R.R., Salz, J.J., Kraff, C.R., Maguen, E., Matta, C.S., Nesburn, A.B., Piebenga, L.W. *Photorefractive keratectomy for low-to-moderate myopia and astigmatism with a small beam, tracker-directed excimer laser.* Ophthalmology. 1999;106:148-8.
179. Csutak, A., Silver, D. M., Tözsér, J., Hassan, Z., & Berta, A. (2004). *Urokinase-type plasminogen activator to prevent haze after photorefractive keratectomy, and pregnancy as a risk factor for haze in rabbits.* Investigative ophthalmology & visual science, 45(5), 1329-1333.
180. Nien, C. J., Flynn, K. J., Chang, M., Brown, D., & Jester, J. V. (2011). *Reducing peak corneal haze after photorefractive keratectomy in rabbits: prednisolone acetate 1.00% versus cyclosporine A 0.05%.* Journal of Cataract & Refractive Surgery, 37(5), 937-944.

181. Sher, N.A., FJ, Talley, A., Parker, P., Lane, S.S., Ostrov, C., Carpel, E., Doughman, D., DeMarchi, J., Lindstrom, R. *Topical diclofenac in the treatment of ocular pain after excimer photorefractive keratectomy*. *Refract Corneal Surg* 1993;9:425-36.
182. Álvarez, M.T. FM, Teus, M.A. *Toxic keratolysis from combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and topical steroids following vitreoretinal surgery*. *Eur J Ophthalmo*. 2006;16:582-7.
183. Rajan, M.S. WW, Patmore, A., Marshall, J. *In vitro human corneal model to investigate stromal epithelial interactions following refractive surgery*. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:1789-801.
184. Dawson, D.G. EH, Grossniklaus, H.E. *Long-term histopathologic findings in human corneal wounds after refractive surgical procedures*. *Am J Ophthalmol* 2005;139:168-78.
185. Netto, M.V. MR, Ambrosio, R., Jr., Hutcheon, A.E., Zieske, J.D., Wilson, S.E. *Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy*. *Cornea*. 2005;24:509-22.
186. Vigo, L. SE, Carones, F. *Scraping and mitomycin C to treat haze an regression after photorefractive keratectomy for myopia*. *J Refract Surg*.2003;19(4):449-54.
187. O'Brart, D.P. GD, Lohmann, C.P., Muir, M.G., Marshall, J. *Excimer laser photorefractive keratectomy for myopia: comparison of 4.00- and 5.00-millimeter ablation zones*. *J Refract Cornea Surg*. 1994;10:87-94.
188. Rajan, M.S. OBD, Jaycock, P., Marshall, J. *Effects of ablation diameter on long-term refractive stability and corneal transparency after photorefractive keratectomy*. *Ophthalmology*. 2006;113:1798-806.
189. Gartry, D.S. KMM, Marshall, J. *Excimer laser photorefractive keratectomy. 18-month follow-up*. *Ophthalmology*. 1992;99(1209-19).
190. Kremer, I. KA, Novikov, I., Blumenthal, M. *Patterns of late corneal scarring after photorefractive keratectomy in high and severe myopia*. *Ophthalmology*. 1999;106(467-73).
191. Lohmann, C.P. WvMC, Gabler, B., Hermann, W., Muller, M. *Excimer laser subepithelial ablation (ELSA) or laser epithelial keratomileusis (LASEK)—a new kerato-refractive procedure for myopia. Surgical technique and first clinical results on 24 eyes and 3 months follow-up*. *Klin MonatsblAugenheilkd* 2002;219:26-32.
192. Javier, J.A. LJ, Oliveira, H.B., Chang, J.H., Azar, D.T. *Basement membrane and collagen deposition after laser subepithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy in the leghorn chick eye*. *Arch Ophthalmol*.2006;124:703-9.
193. Lee, J.B. SG, Lee, J.H., Seo, K.Y., Lee, Y.G., Kim, E.K. *Comparison of laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for low to moderate myopia*. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:565-70.
194. Lee, H.K. LK, Kim, J.K., Kim, H.C., Seo, K.R., Kim, E.K. *Epithelial healing and clinical outcomes in excimer laser photorefractive surgery following three epithelial removal techniques: mechanical, alcohol, and excimer laser*. *Am J Ophthalmol* 2005;139:56-63.
195. Rouweyha, R.M. CA, Mitra, S., Phillips, C.B., Yee, R.W. *Laser epithelial keratomileusis for myopia with the autonomous laser*. *J Refract Surg* 2002;18:217-24.
196. I P. *Excimer lase in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia*. *J Refract Surg*. 1994;10:498-510.

197. Waring, G.O. *Excimer laser in situ keratomileusis (LASIK)*. En: McGhee CNJ, Taylor HR, Garty DS et al. eds. *Excimer laser in ophthalmology*. Boston: Butterworth-Heinemann. 1997
198. Arbelaez, M.C., Rapoza, P.A., Vidaurri-Leal, J. *Lasik surgical techniques*. En: Talamo JK y Krueger RR eds. *The excimer manual: a clinician's guide to excimer laser surgery*. Boston: Little, Brown. 1997
199. Probst, L.E., Doane, J.F. *Queratomileusis in situ con láser*. En : Probst LE y Doane JF. *Cirugía refractiva*. Barcelona: Masson, SA:111-142. 2003
200. Azar, D.T., Koch, D.D., eds. *LASIK. Fundamentals, Surgical Techniques, and Complications*. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2003:153–162.
201. Pallikaris, I.G., Papatzanaki, M.E., Stathi, E.Z. et al. *Laser in situ keratomileusis*. *Lasers Surg Med*,10:463-468. 1990
202. Buratto, L., & Brint, S. F. (Eds.). (1998). *LASIK: Principles and Techniques*. Slack Incorporated.
203. Kakaria, S., Hoang-Xuan, T., Azar, D. *Microkeratomes*. In: Azar D, Koch D, editors. *LASIK: fundamentals, surgical techniques, and complications*. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 57-70.
204. Soong, H. K., Malta, J. B. *Femtosecond lasers in ophthalmology*. *American journal of ophthalmology*, 147(2), 189-197. 2009
205. Nordan, L. T., Slade, S. G., Baker, R. N., Suarez, C., Juhasz, T., & Kurtz, R. (2003). *Femtosecond laser flap creation for laser in situ keratomileusis: six-month follow-up of initial US clinical series*. *Journal of refractive surgery*, 19(1), 8-9.
206. Krueger, R. R., Saedy, N. F., & McDonnell, P. J. (1996). *Clinical analysis of steep central islands after excimer laser photorefractive keratectomy*. *Archives of Ophthalmology*, 114(4), 377-381.
207. Krueger, R.R., Marchi, V., Gualano, A., Juhasz, T., Speaker, M., Suarez, C. *Clinical analysis of the neodymium:YLF picosecond laser as a microkeratome for laser in situ keratomileusis. Partially Sighted Eye Study*. *J Cataract Refract Surg* 1998 Nov;24(11):1434-1440.
208. Nordan, L.T., Slade, S.G., Baker, R.N., Suarez, C., Juhasz, T., Kurtz, R. *Femtosecond laser flap creation for laser in situ keratomileusis: six-month follow-up of initial U.S. clinical series*. *J Refract Surg* 2003 Jan-Feb;19(1):8-14.
209. Lubatschowski, H. *Overview of commercially available femtosecond lasers in refractive surgery*. *J Refract Surg* 2008 Jan;24(1):S102-7.
210. Netto, M.V. MR, Medeiros, F.W., Dupps, W.J. Jr., Sinha, S., Krueger, R.R., Stapleton, W.M., Rayborn, M., Suto, C., Wilson, S.E. *Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comparison of stromal wound healing and inflammation*. *J Refract Surg*. 2007;23:667-76.
211. Uçakhan, Ö. Ö. (2002). *Corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using the summit Krumeich-Barraquer microkeratome*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 28(5), 798-804.
212. Miranda, D., Smith, S. D., & Krueger, R. R. (2003). *Comparison of flap thickness reproducibility using microkeratomes with a second motor for advancement*. *Ophthalmology*, 110(10), 1931-1934.
213. Flanagan, G. W., & Binder, P. S. (2003). *Precision of flap measurements for laser in situ keratomileusis in 4428 eyes*. *Journal of refractive surgery*, 19(2), 113-123.

214. Sutton, G. HC. *Accuracy and precision of LASIK flap thick- Ness using the IntraLase femtosecond laser in 1000 consecutive cases.* J Refract Surg. 2008;24:802-6.
215. Salomão, M. Q., Ambrósio, Jr., R., & Wilson, S. E. (2009). *Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser.* Journal of Cataract & Refractive Surgery, 35(10), 1756-1760.
216. Huhtala, A., Jylli, J., Uusitalo, H., Pietilä, J., Jääskeläinen, M., & Mäkinen, P. (2010). *LASIK Flap Creation With the Ziemer Femtosecond Laser in 787 Consecutive Eyes.* Journal of Refractive Surgery, 26(1), 7-16.
217. Stonecipher, K., Ignacio, T.S., 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 Aug;17(4):368-372.
218. Stonecipher, K.G., Dishler, J.G., Ignacio, T.S., Binder, P.S. *Transient light sensitivity after femtosecond laser flap creation: clinical findings and management.* J Cataract Refract Surg 2006 Jan;32(1):91-94.
219. Binder, P.S. *Flap dimensions created with the IntraLase FS laser.* J Cataract Refract Surg 2004 Jan;30(1):26-32.
220. Helmy, S.A. SA, Badaway, T.T., Sidky, A.N. *Photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia between 6.00 and 10.00 diopters* J Refract Surg. 1996;12(4):17-21).
221. Kremer, I. B.M. *Myopic keratomileusis in situ combined with VISX 20/20 photorefractive keratectomy.* J Cataract Refract Surg. 1995;21(5):8-11).
222. Wang, Z. C.J., Yang, B. *Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy to correct myopia from -1.25 to -6.00 diopters.* J Refract Surg. 1997;13:528-34.
223. Tole, D.M. MD, Couper, T., Taylor, H.R. *Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for the correction of myopia of -6.00 diopters or less.* Melbourne Excimer Laser Group. J Refract Surg 2001;16:46-54.
224. Shortt, A. J., Bunce, C., & Allan, B. D. (2006). *Evidence for superior efficacy and safety of LASIK over photorefractive keratectomy for correction of myopia.* Ophthalmology, 113(11), 1897-1908.
225. De Benito-Llopis, L, TM, Sánchez-Pina, J.M., Hernández-Verdejo, J.L. *Comparison between LASEK and LASIK for the correction of low myopia.* J Refract Surg. 2007;23:139-45.
226. Teus, M.A. dB-LL, Sánchez-Pina, J.M. *LASEK versus LASIK for the correction of moderate myopia.* Optom Vis Sci 2007;84:605-10.
227. Munnerlyn, C. R., Koons, S. J., & Marshall, J. (1988). *Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery.* Journal of Cataract & Refractive Surgery, 14(1), 46-52.
228. Anera, R., Jimenez, J., & Jiménez, L. (2002). *Estado de la cirugía refractiva: limitaciones ópticas.* Gaceta Óptica, 365, 10-4.
229. Gatinel, D., Hoang-Xuan, T., & Azar, D. T. (2001). *Determination of corneal asphericity after myopia surgery with the excimer laser: a mathematical model.* Investigative ophthalmology & visual science, 42(8), 1736-1742.
230. Schwiegerling, J., & Snyder, R. W. (1998). *Custom photorefractive keratectomy ablations for the correction of spherical and cylindrical refractive error and higher-order aberration.* JOSA A, 15(9), 2572-2579.

231. Telandro, A. (2009). *The pseudoaccommodative cornea multifocal ablation with a center-distance pattern: a review*. Journal of Refractive Surgery, 25(1), S156-S159.
232. Kurtz, R. M., Horvath, C., Liu, H. H., Krueger, R. R., & Juhasz, T. (1998). *Lamellar refractive surgery with scanned intrastromal picosecond and femtosecond laser pulses in animal eyes*. Journal of Refractive Surgery, 14(5), 541-548.
233. Vogel, A., Capon, M. R., Asiyo-Vogel, M. N., & Birngruber, R. (1994). *Intraocular photodisruption with picosecond and nanosecond laser pulses: tissue effects in cornea, lens, and retina*. Investigative ophthalmology & visual science, 35(7), 3032-3044.
234. Krueger, R. R., Quantock, A. J., Juhasz, T., Ito, M., Assil, K. K., & Schanzlin, D. J. (1996). *Ultrastructure of picosecond laser intrastromal photodisruption*. Journal of Refractive Surgery, 12(5), 607-656.
235. Ratkay-Traub, I., Ferincz, I. E., Juhasz, T., Kurtz, R. M., & Krueger, R. R. (2003). *First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery*. Journal of refractive surgery, 19(2), 94-99.
236. Reinstein, D. Z., Archer, T. J., Gobbe, M., & Johnson, N. (2010). *Accuracy and reproducibility of Artemis central flap thickness and visual outcomes of LASIK with the Carl Zeiss Meditec VisuMax femtosecond laser and MEL 80 excimer laser platforms*. Journal of Refractive Surgery, 26(2), 107-119.
237. Sekundo, W., Kunert, K., & Russmann, C. H. (2008). *First 6 months results of the Femtosecond Lenticule Extraction (FLEx), the new investigational refractive procedure for myopic correction*. J Cataract Refract Surg, 34, 1513-1520.
238. Sekundo, W., Kunert, K. S., & Blum, M. (2011). *Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study*. British Journal of Ophthalmology, 95(3), 335-339.
239. Zhao, J., Yao, P., Li, M., Chen, Z., Shen, Y., Zhao, Z., ... & Zhou, X. (2013). *The morphology of corneal cap and its relation to refractive outcomes in femtosecond laser small incision lenticule extraction (SMILE) with anterior segment optical coherence tomography observation*. PLoS One, 8(8), e70208.
240. Kałuzny, J., & Kałuzny, J. J. (1999). *Intraocular refractive surgery*. Klinika oczna, 101(4), 305-309.
241. Moshirfar, M., Barsam, C. A., & Parker, J. W. (2004). *Implantation of an Artisan phakic intraocular lens for the correction of high myopia after penetrating keratoplasty*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 30(7), 1578-1581.
242. Saxena, R., Van Minderhout, H.M., Luyten, G.P. *Anterior chamber iris fixated phakic intraocular lens for anisometropic amblyopia*. J Cataract Refract Surg 2003;29:835-8.
243. Kohnen, T., Baumeister, M., & Magdowski, G. (2000). *Scanning electron microscopic characteristics of phakic intraocular lenses*. Ophthalmology, 107(5), 934-939.
244. Alio, J. L., Peña-García, P., Pachkoria, K., Alio II, J. L., & El Aswad, A. (2013). *Intraocular optical quality of phakic intraocular lenses: comparison of angle-supported, iris-fixated, and posterior chamber lenses*. American journal of ophthalmology, 156(4), 789-799.
245. Benedetti, S., Casamenti, V., Marcaccio, L., Brogioni, C., Assetto, V. *Correction of myopia of 7 to 24 diopters with the Artisan phakic intraocular lens: two-year followup*. J Refract Surg. 2005 Mar-Apr; 21(2):116-26.

246. Silva, R.A., Jain, A., Manche, E.E. *Prospective long term evaluation of the efficacy, safety, and stability of the phakic intraocular lens for high myopia.* Arch Ophthalmology. 2008;126(6):775-81.
247. Guell, J.L., Morral, M., Gris, O., Gaytan, J., Sisquella, M., Manero, F. *Five-year follow-up of 399 phakic Artisan-Verisyse implantation for myopia, hyperopia, and/or astigmatism.* Ophthalmology. 2008;115(6):1002-12.
248. Huang, D., Schallhorn, S.C., Sugar, A., Farjo, A.A., Majmudar, P.A., Trattler, W.B., et al. *Phakic intraocular lens implantation for the correction of myopia: a report by the American Academy of Ophthalmology.* Ophthalmology. 2009;116(11):2244-58.
249. Lovisolo, C.F. *Phakic intraocular lenses.* Surv Ophthalmol 2005;50:549–87
250. Rosen, E., & Gore, C. (1998). *Staar Collamer posterior chamber phakic intraocular lens to correct myopia and hyperopia.* Journal of Cataract & Refractive Surgery, 24(5), 596-606.
251. Shimizu, K., Igarashi, A., Shiratani, T. *Early clinical outcomes of implantation of posterior chamber phakic intraocular lens with a central hole (Hole ICL) for moderate to high myopia.* Br J Ophthalmol 2012;96(3):409-12.
252. Higuera-Esteban, A., Ortiz-Gomariz, A., Gutiérrez-Ortega, R., Villa-Collar, C., Abad-Montes, J.P., Fernandes, P., González-Méijome, J.M. *Intraocular Pressure after Implantation of the Visian Implantable Collamer Lens With CentraFLOW Without Iridotomy.* Am J Ophthalmol. 2013 Oct;156(4):800-805.e1.
253. Güell, J.L., Gris, O., Malecaze, F., Velasco, F.J. *Phacoemulsification of the crystalline lens and implantation of an intraocular lens for the correction of moderate and high myopia: four-year follow-up.* J Cataract Refract Surg. 2003;29(1):34-8.
254. Jiménez-Alfaro, I., Bueno, J.L., Puy, P. *Clear lens extraction and implantation of negative-power posterior chamber intraocular lenses to correct extreme myopia.* J Cataract Refract Surg 1998;24(10):1310-6.
255. Nanavaty, M., Daya, S. *Refractive lens exchange versus phakic intraocular lenses.* Curr Opin Ophthalmol 2012;23:54-61.
256. Ambrósio, R., Dawson, D. G., Salomão, M., Guerra, F. P., Caiado, A. L. C., & Belin, M. W. (2010). *Corneal ectasia after LASIK despite low preoperative risk: tomographic and biomechanical findings in the unoperated, stable, fellow eye.* Journal of Refractive Surgery, 26(11), 906–911.
257. Randleman, J. B., Woodward, M., Lynn, M. J., & Stulting, R. D. (2008). *72 Risk Assessment for Ectasia after Corneal Refractive Surgery.* Ophthalmology, 115(1).
258. Pallikaris, I. G., Kymionis, G. D., & Astyrakakis, N. I. (2001). *32 Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis.* Journal of Cataract and Refractive Surgery, 27(11), 1796–1802.
259. Ambrósio, R., Lopes, B. T., Faria-Correia, F., Salomão, M. Q., Bühren, J., Roberts, C. J., ... Vinciguerra, P. (2017). *Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection.* Journal of Refractive Surgery, 33(7), 434–443.
260. Ramos, I. C., Ramos, I. C., Reinstein, D. Z., Archer, T. J., Gobbe, M., Salomão, M. Q., ... Jr, R. A. (2016). *Unilateral Ectasia characterized by Advanced Diagnostic Tests,* (September), 40–51.
261. Stramer, B. M., Zieske, J. D., Jung, J. C., Austin, J. S., & Fini, M. E. (2003). *Molecular mechanisms controlling the fibrotic repair phenotype in cornea: implications for surgical outcomes.* Investigative ophthalmology & visual science, 44(10), 4237-4246.

262. Nakamura, K., Kurosaka, D., Bissen-Miyajima, H., & Tsubota, K. (2001). *Intact corneal epithelium is essential for the prevention of stromal haze after laser assisted in situ keratomileusis*. *British Journal of Ophthalmology*, 85(2), 209-213.
263. Netto, M. V., Mohan, R. R., Ambrósio, R., Hutcheon, A. E. K., Zieske, J. D., & Wilson, S. E. (2005). *128 Wound healing in the cornea: A review of refractive surgery complications and new prospects for therapy*. *Cornea*, 24(5), 509-522.
264. Miyamoto, T., Saika, S., Yamanaka, A., Kawashima, Y., Suzuki, Y., & Ohnishi, Y. (2003). *Wound healing in rabbit corneas after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 29(1), 153-158.
265. Park, C. K., & Kim, J. H. (1999). *Comparison of wound healing after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis in rabbits*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 25(6), 842-850.
266. Mohan, R. R., Hutcheon, A. E., Choi, R., Hong, J., Lee, J., Mohan, R. R., ... & Wilson, S. E. (2003). *Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK*. *Experimental eye research*, 76(1), 71-87.
267. Netto, M. V., Mohan, R. R., Ambrósio Jr, R., Hutcheon, A. E., Zieske, J. D., & Wilson, S. E. (2005). *Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy*. *Cornea*, 24(5), 509-522.
268. MøSller-Pedersen, T., Cavanagh, H. D., Petroll, W. M., & Jester, J. V. (1998). *Neutralizing antibody to TGF β modulates stromal fibrosis but not regression of photoablative effect following PRK*. *Current eye research*, 17(7), 736-747.
269. Ambrósio, R., & Wilson, S. E. (2003, January). *LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications*. In *Seminars in ophthalmology* (Vol. 18, No. 1, pp. 2-10). Taylor & Francis.
270. Ambrosio Jr, R., & Wilson, S. (2003). *Wound healing after hyperopic corneal surgery: why is regression greater in hyperopia*. *Hyperopia and Presbyopia Treatment*. New York: Marcel Dekker, 173-188.
271. Bühren, J., & Kohnen, T. (2003). *Corneal wound healing after laser in situ keratomileusis flap lift and epithelial abrasion*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 29(10), 2007-2012.
272. Wilson, S. E., Mohan, R. R., Hutcheon, A. E., Mohan, R. R., Ambrósio, R., Zieske, J. D., ... & Lee, J. (2003). *Effect of ectopic epithelial tissue within the stroma on keratocyte apoptosis, mitosis, and myofibroblast transformation*. *Experimental eye research*, 76(2), 193-201.
273. Naoumidi, I., Papadaki, T., Zacharopoulos, I., Siganos, C., & Pallikaris, I. (2003). *Epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis: a histopathologic study in human corneas*. *Archives of Ophthalmology*, 121(7), 950-955.
274. Wilson, S. E. (2001). *Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy*. *Ophthalmology*, 108(6), 1082-1087.
275. Donnenfeld, E. D., Solomon, K., Perry, H. D., Doshi, S. J., Ehrenhaus, M., Solomon, R., & Biser, S. (2003). *The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK*. *Ophthalmology*, 110(5), 1023-1029.
276. Linna, T. U., Pérez-Santonja, J. J., Tervo, K. M., Sakla, H. F., Tervo, T. M. (1998). *Recovery of corneal nerve morphology following laser in situ keratomileusis*. *Experimental eye research*, 66(6), 755-763.

277. Kauffmann, T., Bodanowitz, S., Hesse, L., & Kroll, P. (1996). *Corneal reinnervation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: an in vivo study with a confocal videomicroscope*. German journal of ophthalmology, 5(6), 508-512.
278. Holzer, M. P., Solomon, K. D., Vroman, D. T., Vargas, L. G., Sandoval, H. P., Kasper, T. J., & Apple, D. J. (2003). *Diffuse lamellar keratitis: evaluation of etiology, histopathologic findings, and clinical implications in an experimental animal model*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 29(3), 542-549.
279. Ambrósio, R., Periman, L. M., Netto, M. V., & Wilson, S. E. (2003). *Bilateral marginal sterile infiltrates and diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis*. Journal of refractive surgery, 19(2), 154-158.
280. Jacobs, J. M., & Taravella, M. J. (2002). *Incidence of intraoperative flap complications in laser in situ keratomileusis*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 28(1), 23-28.
281. Tekwani, N. H., & Huang, D. (2002). *Risk factors for intraoperative epithelial defect in laser in-situ keratomileusis*. American journal of ophthalmology, 134(3), 311-316.
282. Oshika, T., Myce, S. D., Smolek, M. K., & McDonald, M. B. (1998). *Corneal hydration and central islands after excimer laser photorefractive keratectomy*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 24(12), 1575-1580.
283. Talamo, J.H. (2008). *Optical aberrations. Decentration*. En Alió JL y Azar DT eds. Management of complications in refractive surgery. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 131.
284. Pallikaris, I. G., Kymionis, G. D., Panagopoulou, S. I., Siganos, C. S., Theodorakis, M. A., & Pallikaris, A. I. (2002). *Induced optical aberrations following formation of a laser in situ keratomileusis flap*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 28(10), 1737-1741.
285. Tran, D. B., Sarayba, M. A., Bor, Z., Garufis, C., Duh, Y. J., Soltes, C. R., ... & Kurtz, R. M. (2005). *Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and Hansatome flap creation in fellow eyes: potential impact on wavefront-guided laser in situ keratomileusis*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 31(1), 97-105.
286. Waheed, S., Chalita, M. R., Xu, M., & Krueger, R. R. (2005). *Flap-induced and laser-induced ocular aberrations in a two-step LASIK procedure*. Journal of Refractive Surgery, 21(4), 346-352.
287. Arevalo, J. F., Ramirez, E., Suarez, E., Cortez, R., Ramirez, G., & Yopez, J. B. (2002). *Retinal detachment in myopic eyes after laser in situ keratomileusis*. Journal of Refractive Surgery, 18(6), 708-714.
288. Faghihi, H., Jalali, K. H., Amini, A., Hashemi, H., Fotouhi, A., & Esfahani, M. R. (2006). *Rhegmatogenous retinal detachment after LASIK for myopia*. Journal of Refractive Surgery, 22(5), 448-452.
289. Mirshahi, A., & Baatz, H. (2009). *Posterior segment complications of laser in situ keratomileusis (LASIK)*. Survey of ophthalmology, 54(4), 433-440.
290. Stulting, R. D., Carr, J. D., Thompson, K. P., Waring III, G. O., Wiley, W. M., & Walker, J. G. (1999). *Complications of laser in situ keratomileusis for the correction of myopia*. Ophthalmology, 106(1), 13-20.
291. Kushner, B. J., & Kowal, L. (2003). *Diplopia after refractive surgery*. Arch Ophthalmol, 121, 315-321.
292. Stonecipher, K., Ignacio, T. S., & Stonecipher, M. (2006). *Advances in refractive surgery: microkeratome and femtosecond laser flap creation in relation to safety, efficacy, predictability, and biomechanical stability*. Current opinion in ophthalmology, 17(4), 368-372.

293. Stonecipher, K. G., Dishler, J. G., Ignacio, T. S., & Binder, P. S. (2006). *Transient light sensitivity after femtosecond laser flap creation: clinical findings and management*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 32(1), 91-94.
294. Muñoz, G., Albarrán-Diego, C., Sakla, H. F., Javaloy, J., & Alió, J. L. (2006). *Transient light-sensitivity syndrome after laser in situ keratomileusis with the femtosecond laser: incidence and prevention*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 32(12), 2075-2079.
295. Bamba, S., Rocha, K. M., Ramos-Esteban, J. C., & Krueger, R. R. (2009). *Incidence of rainbow glare after laser in situ keratomileusis flap creation with a 60 kHz femtosecond laser*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 35(6), 1082-1086.
296. Wilson, S. E., Lloyd, S. A., & He, Y. G. (1992). *EGF, basic FGF, and TGF beta-1 messenger RNA production in rabbit corneal epithelial cells*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 33(6), 1987-1995.
297. Wilson, S. E., Netto, M., & Ambrósio Jr, R. (2003). *Corneal cells: chatty in development, homeostasis, wound healing, and disease*. *American journal of ophthalmology*, 136(3), 530-536.
298. Suzuki, K., Saito, J., Yanai, R., Yamada, N., Chikama, T. I., Seki, K., & Nishida, T. (2003). *Cell-matrix and cell-cell interactions during corneal epithelial wound healing*. *Progress in retinal and eye research*, 22(2), 113-133.
299. Suzuki, K., Tanaka, T., Enoki, M., & Nishida, T. (2000). *Coordinated reassembly of the basement membrane and junctional proteins during corneal epithelial wound healing*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 41(9), 2495-2500.
300. Kuo, I. C., Lee, S. M., & Hwang, D. G. (2004). *Late-onset corneal haze and myopic regression after photorefractive keratectomy (PRK)*. *Cornea*, 23(4), 350-355.
301. Hersh, P. S., Stulting, R. D., Steinert, R. F., Waring III, G. O., Thompson, K. P., O'Connell, M., ... & Gordon, M. (1997). *Results of phase III excimer laser photorefractive keratectomy for myopia*. *Ophthalmology*, 104(10), 1535-1553.
302. Stramer, B. M., Zieske, J. D., Jung, J. C., Austin, J. S., & Fini, M. E. (2003). *Molecular mechanisms controlling the fibrotic repair phenotype in cornea: implications for surgical outcomes*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44(10), 4237-4246.
303. Kapadia, M. S., & Wilson, S. E. (2000). *One-year results of PRK in low and moderate myopia: fewer than 0.5% of eyes lose two or more lines of vision*. *Cornea*, 19(2), 180-184.
304. Serrao, S., Lombardo, M., & Mondini, F. (2003). *Photorefractive keratectomy with and without smoothing: a bilateral study*. *Journal of Refractive Surgery*, 19(1), 58-64.
305. Jester, J. V., Petroll, W. M., & Cavanagh, H. D. (1999). *Corneal stromal wound healing in refractive surgery: the role of myofibroblasts*. *Progress in retinal and eye research*, 18(3), 311-356.
306. Wilson, S. E., Liu, J. J., & Mohan, R. R. (1999). *Stromal-epithelial interactions in the cornea*. *Progress in retinal and eye research*, 18(3), 293-309.
307. Mertaniem, P., Ylätupa, S., Partanen, P., & Tervo, T. (1995). *Increased release of immunoreactive calcitonin gene-related peptide (CGRP) in tears after excimer laser keratectomy*. *Experimental eye research*, 60(6), 659-665.
308. Galvis, V., Tello, A., Aparicio, J. P., & Blanco, O. (2007). *Ectasias corneales*. *MedUNAB*, 10(2), 110-116.

309. Torres, R. M., Merayo-Llodes, J., Jaramillo, M. A., & Galvis, V. (2005). *Biomecánica de la córnea*. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, 80(4), 215-223.
310. Dillon, E. C., Eagle, R. C., & Laibson, P. R. (1992). *Compensatory epithelial hyperplasia in human corneal disease*. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina, 23(11), 729-732.
311. Brancati, F., Valente, E. M., Sarkozy, A., Feher, J., Castori, M., Del Duca, P., ... & Dallapiccola, B. (2004). *A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14-q13*. Journal of medical genetics, 41(3), 188-192.
312. Rabinowitz, Y. S. (1998). *Keratoconus*. Survey of ophthalmology, 42(4), 297-319.
313. Lema, I., Sobrino, T., Duran, J. A., Brea, D., & Diez-Feijoo, E. (2009). *Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears*. British Journal of Ophthalmology.
314. Dienes, L., Kiss, H. J., Perényi, K., Nagy, Z. Z., Acosta, M. C., Gallar, J., & Kovács, I. (2015). *Corneal sensitivity and dry eye symptoms in patients with keratoconus*. PloS one, 10(10), e0141621.
315. Barraquer, R. I., de Toledo, M. C., & Torres, E. (2004). *Distrofias y degeneraciones corneales: atlas y texto*. Espaxs.
316. Hashemi, H., Beiranvand, A., Khabazkhoob, M., Asgari, S., Emamian, M. H., Shariati, M., & Fotouhi, A. (2013). *Prevalence of keratoconus in a population-based study in Shahroud*. Cornea, 32(11), 1441-1445.
317. Li, X., Rabinowitz, Y. S., Rasheed, K., & Yang, H. (2004). *Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients*. Ophthalmology, 111(3), 440-446.
318. Wagner, H., Barr, J. T., Zadnik, K., & Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. (2007). *Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date*. Contact Lens and Anterior Eye, 30(4), 223-232.
319. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn YS. "Keratoconus: A review". Cont Lens Anterior Eye. 2010. Vol.33 p.157-166.
320. Wallang, B. S., & Das, S. (2013). *Keratoglobus*. Eye, 27(9), 1004.
321. Kodjikian, L., Baillif, S., Burillon, C., Grange, J. D., & Garweg, J. G. (2004). *Keratoglobus surgery: penetrating keratoplasty redux*. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 82(5), 625-627.
322. Panos, G. D., Hafezi, F., & Gatzioufas, Z. (2013). *Pellucid marginal degeneration and keratoconus; Differential diagnosis by corneal topography*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 39(6), 968.
323. Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, et al. "Pellucid marginal corneal degeneration". Ophthalmology. 2004. Vol.111 p.1102-1107
324. Coppens, G. R. E. E. T., & Foets, B. (2008). *Terrien marginal degeneration*. Bull Soc Belge Ophtalmol, 308, 59.
325. Binder, P. S., Lindstrom, R. L., Stulting, R. D., Donnenfeld, E., Wu, H., McDonnell, P., & Rabinowitz, Y. (2005). *Keratoconus and corneal ectasia after LASIK*. Journal of refractive surgery, 21(6), 749-752.
326. Spadea, L., Cantera, E., Cortes, M., Conocchia, N. E., & Stewart, C. W. (2012). *Corneal ectasia after myopic laser in situ keratomileusis: a long-term study*. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ), 6, 1801.
327. Rad, A. S., Jabbarvand, M., & Saifi, N. (2004). *Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis*. Journal of refractive surgery, 20(5), S718-S722.

328. Moshirfar, M., Smedley, J. G., Muthappan, V., Jarsted, A., & Ostler, E. M. (2014). *Rate of ectasia and incidence of irregular topography in patients with unidentified preoperative risk factors undergoing femtosecond laser-assisted LASIK*. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*, 8, 35.
329. Randleman, J. B., Russell, B., Ward, M. A., Thompson, K. P., & Stulting, R. D. (2003). *Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK*. *Ophthalmology*, 110(2), 267-275.
330. Pepose, J. S., Feigenbaum, S. K., Qazi, M. A., Sanderson, J. P., & Roberts, C. J. (2007). *Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry*. *American journal of ophthalmology*, 143(1), 39-47.
331. Ambrósio, R., & Randleman, J. B. (2013). *Screening for ectasia risk: what are we screening for and how should we screen for it?*. *Journal of Refractive Surgery*, 29(4), 230-232.
332. Dawson, D. G., Randleman, J. B., Grossniklaus, H. E., O'Brien, T. P., Dubovy, S. R., Schmack, I., ... & Edelhauser, H. F. (2008). *Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology*. *Ophthalmology*, 115(12), 2181-2191.
333. Randleman, J. B., Caster, A. I., Banning, C. S., & Stulting, R. D. (2006). *Corneal ectasia after photorefractive keratectomy*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 32(8), 1395-1398.
334. Hodge, C., Lawless, M., & Sutton, G. (2011). *Keratectasia following LASIK in a patient with uncomplicated PRK in the fellow eye*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 37(3), 603-607.
335. Ambrósio, R., & Wilson, S. E. (2001). *Complications of laser in situ keratomileusis: etiology, prevention, and treatment*. *Journal of refractive surgery*, 17(3), 350-379.
336. Randleman, J. B. (2010). *Evaluating risk factors for ectasia: what is the goal of assessing risk?*. *Journal of refractive surgery*, 26(4), 236-237.
337. Fontes, B. M., Ambrósio Jr, R., Jardim, D., Velarde, G. C., & Nosé, W. (2010). *Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus*. *Ophthalmology*, 117(4), 673-679.
338. Santhiago, M. R., Smadja, D., Gomes, B. F., Mello, G. R., Monteiro, M. L., Wilson, S. E., & Randleman, J. B. (2014). *Association Between the Percent Tissue Altered and Post-Laser In Situ Keratomileusis Ectasia in Eyes With Normal Preoperative Topography*. *American journal of ophthalmology*, 158(1), 87-95.
339. Santhiago, M. R., Smajda, D., Wilson, S. E., & Randleman, J. B. (2015). *Relative contribution of flap thickness and ablation depth to the percentage of tissue altered in ectasia after laser in situ keratomileusis*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 41(11), 2493-2500.
340. Smadja, D., Touboul, D., Cohen, A., Doveh, E., Santhiago, M. R., Mello, G. R., ... & Colin, J. (2013). *Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification*. *American journal of ophthalmology*, 156(2), 237-246.
341. Klyce, S.D., Wilson, S.E. *Methods of analysis of corneal topography*. *Refract Corneal Surg*. 1989;5:368–371
342. Wilson, S. E., & Klyce, S. D. (1994). *Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery*. *Ophthalmology*, 101(1), 147-152.
343. Maeda, N., Klyce, S. D., Smolek, M. K., & Thompson, H. W. (1994). *Automated keratoconus screening with corneal topography analysis*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 35(6), 2749-2757.

344. Wilson, S. E., Klyce, S. D., & Hussein, Z. M. (1993). *Standardized color-coded maps for corneal topography*. *Ophthalmology*, 100(11), 1723-1727.
345. Rabinowitz, Y. S., & McDonnell, P. J. (1989). *Computer-assisted corneal topography in keratoconus*. *Journal of Refractive Surgery*, 5(6), 400-408.
346. Roberts, C. J., & Dupps Jr, W. J. (2014). *Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 40(6), 991-998.
347. Hodge, C., Lawless, M., & Sutton, G. (2011). *Keratectasia following LASIK in a patient with uncomplicated PRK in the fellow eye*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 37(3), 603-607.
348. Bühren, J., Schäffeler, T., & Kohnen, T. (2013). *Preoperative topographic characteristics of eyes that developed postoperative LASIK keratectasia*. *Journal of refractive surgery*, 29(8), 540-549.
349. Rabinowitz, Y. S., & Rasheed, K. (1999). *KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 25(10), 1327-1335.
350. Maeda, N., Klyce, S. D., & Smolek, M. K. (1995). *Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography*. *Archives of Ophthalmology*, 113(7), 870-874.
351. Mahmoud, A. M., Roberts, C. J., Lembach, R. G., Twa, M. D., Herderick, E. E., McMahon, T. T., & CLEK Study Group. (2008). *CLMI the cone location and magnitude index*. *Cornea*, 27(4), 480.
352. Santhiago, M. R., Giacomini, N. T., Smadja, D., & Bechara, S. J. (2016). *Ectasia risk factors in refractive surgery*. *Clinical Ophthalmology*, 10, 713-720.
353. Santhiago, M. R., Smadja, D., Wilson, S. E., Krueger, R. R., Monteiro, M. L., & Randleman, J. B. (2015). *Role of percent tissue altered on ectasia after LASIK in eyes with suspicious topography*. *Journal of refractive surgery*, 31(4), 258-265.
354. Kymionis, G. D., Tsiklis, N., Karp, C. L., Kalyvianaki, M., & Pallikaris, A. I. (2007). *Unilateral corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in a patient with uncomplicated photorefractive keratectomy in the fellow eye*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(5), 859-861.
355. Saad, A., & Gatinel, D. (2010). *Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(11), 5546-5555.
356. Gilani, F., Cortese, M., Ambrósio Jr, R. R., Lopes, B., Ramos, I., Harvey, E. M., & Belin, M. W. (2013). *Comprehensive anterior segment normal values generated by rotating Scheimpflug tomography*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 39(11), 1707-1712.
357. Steinberg, J., Katz, T., Lücke, K., Frings, A., Druchkiv, V., & Linke, S. J. (2015). *Screening for keratoconus with new dynamic biomechanical in vivo Scheimpflug analyses*. *Cornea*, 34(11), 1404-1412.
358. Smadja, D., Santhiago, M. R., Mello, G. R., Krueger, R. R., Colin, J., & Touboul, D. (2013). *Influence of the reference surface shape for discriminating between normal corneas, subclinical keratoconus, and keratoconus*. *Journal of refractive surgery*, 29(4), 274-281.
359. Rabinowitz, Y. S., Li, X., Canedo, A. L. C., Ambrósio, R., & Bykhovskaya, Y. (2014). *Optical coherence tomography combined with videokeratography to differentiate mild keratoconus subtypes*. *Journal of Refractive Surgery*, 30(2), 80-86.

360. Reinstein, D. Z., Gobbe, M., Archer, T. J., Silverman, R. H., & Coleman, D. J. (2010). *Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound*. *Journal of Refractive Surgery*, 26(4), 259-271.
361. Ambrósio Jr, R., Alonso, R. S., Luz, A., & Velarde, L. G. C. (2006). *Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 32(11), 1851-1859.
362. Ambrósio, R., Caiado, A. L. C., Guerra, F. P., Louzada, R., Roy, A. S., Luz, A., ... & Belin, M. W. (2011). *Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus*. *Journal of refractive surgery*, 27(10), 753-758.
363. Vázquez, P. R. R., Galletti, J. D., Minguez, N., Delrivo, M., Bonthoux, F. F., Pfortner, T., & Galletti, J. G. (2014). *Pentacam Scheimpflug tomography findings in topographically normal patients and subclinical keratoconus cases*. *American journal of ophthalmology*, 158(1), 32-40.
364. Santhiago, M. R., Wilson, S. E., Hallahan, K. M., Smadja, D., Lin, M., Ambrosio Jr, R., ... & Dupps Jr, W. J. (2014). *Changes in custom biomechanical variables after femtosecond laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for myopia*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 40(6), 918-928.
365. Santhiago, M. R., Smadja, D., Gomes, B. F., Mello, G. R., Monteiro, M. L., Wilson, S. E., & Randleman, J. B. (2014). *Association Between the Percent Tissue Altered and Post-Laser In Situ Keratomileusis Ectasia in Eyes With Normal Preoperative Topography*. *American journal of ophthalmology*, 158(1), 87-95.
366. Santhiago, M. R., Smajda, D., Wilson, S. E., & Randleman, J. B. (2015). *Relative contribution of flap thickness and ablation depth to the percentage of tissue altered in ectasia after laser in situ keratomileusis*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 41(11), 2493-2500.
367. Randleman, J. B., Grossniklaus, H. E., Dawson, D. G., McCarey, B. E., & Edelhauser, H. F. (2008). *Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery*. *Journal of refractive surgery*, 24(1), S85-S89.
368. Scarcelli, G., Kling, S., Quijano, E., Pineda, R., Marcos, S., & Yun, S. H. (2013). *Brillouin microscopy of collagen crosslinking: noncontact depth-dependent analysis of corneal elastic modulus*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(2), 1418-1425.
369. Cartwright, N. E. K., Tyrer, J. R., Jaycock, P. D., & Marshall, J. (2012). *Effects of variation in depth and side cut angulations in LASIK and thin-flap LASIK using a femtosecond laser: a biomechanical study*. *Journal of Refractive Surgery*, 28(6), 419-425.
370. Winkler, M., Chai, D., Kriling, S., Nien, C. J., Brown, D. J., Jester, B., ... & Jester, J. V. (2011). *Nonlinear optical macroscopic assessment of 3-D corneal collagen organization and axial biomechanics*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(12), 8818-8827.
371. Rumelt, S., Cohen, I., Skandarani, P., Delarea, Y., Shaul, Y. B., & Rehany, U. (2001). *Ultrastructure of the lamellar corneal wound after laser in situ keratomileusis in human eye*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 27(8), 1323-1327.

372. Müller, L. J., Pels, E., & Vrensen, G. F. (2001). *The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature*. *British Journal of Ophthalmology*, 85(4), 437-443.
373. Seiler, T., Koufala, K., & Richter, G. (1998). Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *Journal of refractive surgery*, 14(3), 312-317.
374. Lloves, J. M., & Mira, D. G. (n.d.). 03 *Biomecánica corneal Libro del 83 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología Las Palmas de Gran Canaria*, 2007, (12).
375. Doughty, M. J., & Zaman, M. L. (2000). *Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach*. *Survey of ophthalmology*, 44(5), 367-408.
376. Condon, P. I., O'Keefe, M., & Binder, P. S. (2007). *Long-term results of laser in situ keratomileusis for high myopia: risk for ectasia*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(4), 583-590.
377. Tuli, S. S., & Iyer, S. (2007). *Delayed Ectasia Following LASIK With No Risk Factors: Is a 300- μ m Stromal Bed Enough?*. *Journal of Refractive Surgery*, 23(6), 620-622.
378. Binder, P. S. (2007). *Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(9), 1530-1538.
379. Kim, H., Choi, J. S., & Joo, C. K. (2006). *Corneal ectasia after PRK: clinicopathologic case report*. *Cornea*, 25(7), 845-848.
380. Randleman JB, Stulting RD. *Ectasia after photorefractive keratectomy*. *Ophthalmology*. 2007;114:396. [author reply 96–97].
381. Mohammadpour, M. (2007). *Corneal ectasia after LASIK in one eye and uneventful PRK in the fellow eye*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(10), 1677.
382. Vinciguerra, P., Munoz, M. I. T., Camesasca, F. I., Grizzi, F., & Roberts, C. (2005). *Long-term follow-up of ultrathin corneas after surface retreatment with phototherapeutic keratectomy*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 31(1), 82-87.
383. Djodeyre, M. R., Ortega-Usobiaga, J., Beltran, J., & Baviera, J. (2012). *Long-term comparison of laser in situ keratomileusis versus laser surface ablation in corneas thinner than 470 μ m*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 38(6), 1034-1042.
384. Tomita, M., Watabe, M., Mita, M., & Waring IV, G. O. (2014). *Long-term observation and evaluation of femtosecond laser-assisted thin-flap laser in situ keratomileusis in eyes with thin corneas but normal topography*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 40(2), 239-250.
385. Krachmer, J. H., Feder, R. S., & Belin, M. W. (1984). *Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders*. *Survey of ophthalmology*, 28(4), 293-322.
386. Soeters, N., van der Valk, R., & Tahzib, N. G. (2014). *Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups*. *Journal of Refractive Surgery*, 30(7), 454-460.
387. McMonnies, C. W. (2009). *Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus*. *Cornea*, 28(6), 607-615.
388. Rabinowitz, Y. S., Garbus, J., & McDonnell, P. J. (1990). *Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus*. *Archives of ophthalmology*, 108(3), 365-371.
389. Randleman, J. B., Khandelwal, S. S., & Hafezi, F. (2015). *Corneal cross-linking*. *survey of ophthalmology*, 60(6), 509-523.

390. Ambrósio Jr, R., & Belin, M. W. (2017). *Enhanced Screening for Ectasia Risk prior to Laser Vision Correction*. International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases, 6(1), 23–33.
391. Ambrósio, R., Klyce, S. D., & Wilson, S. E. (2003). *Corneal topographic and pachymetric screening of keratorefractive patients*. Journal of Refractive Surgery, 19(1), 24-29.
392. Randleman, J. B., Trattler, W. B., & Stulting, R. D. (2008). *Validation of the Ectasia Risk Score System for preoperative laser in situ keratomileusis screening*. American journal of ophthalmology, 145(5), 813-818.
393. Chan, C. C., Hodge, C., & Sutton, G. (2010). *External analysis of the Randleman Ectasia Risk Factor Score System: a review of 36 cases of post LASIK ectasia*. Clinical & experimental ophthalmology, 38(4), 335-340.
394. Binder, P. S., & Trattler, W. B. (2010). *Evaluation of a risk factor scoring system for corneal ectasia after LASIK in eyes with normal topography*. Journal of Refractive Surgery, 26(4), 241-250.
395. Amoils, S. P., Deist, M. B., Gous, P., & Amoils, P. M. (2000). *Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis for less than to -7.0 diopters of myopia I*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 26(7), 967-977.
396. Belin, M. W., & Ambrósio, R. (2010). *Corneal ectasia risk score: statistical validity and clinical relevance*. Journal of refractive surgery, 26(4), 238-240.
397. Wilson, S. E., & Ambrosio, R. (2001). *Computerized corneal topography and its importance to wavefront technology*. Cornea, 20(5), 441-454.
398. Faria-Correia, I.R. F, Lopes, B., Salomo, M.Q., Luz, A., Correa, R.O., Belin, M.W., Ambrósio, R. Jr. *Topometric and Tomographic parameters for Keratoconus diagnosis*. Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis. 2012;1(2):92–9.
399. Ambrósio, R., & Belin, M. W. (2010). *Imaging of the cornea: topography vs tomography*. Journal of refractive surgery, 26(11), 847-849.
400. Ambrósio Jr, R., Tervo, T., & Wilson, S. E. (2008). *LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment*. Journal of refractive surgery, 24(4), 396-407.
401. Murakami, Y., & Manche, E. E. (2012). *Prospective, randomized comparison of self-reported postoperative dry eye and visual fluctuation in LASIK and photorefractive keratectomy*. Ophthalmology, 119(11), 2220-2224.
402. Maeda, N., Klyce, S. D., & Tano, Y. (1998). *Detection and classification of mild irregular astigmatism in patients with good visual acuity*. Survey of ophthalmology, 43(1), 53-58.
403. Rabinowitz, Y. S., Yang, H., Brickman, Y., Akkina, J., Riley, C., Rotter, J. I., & Elashoff, J. (1996). *Videokeratography database of normal human corneas*. British journal of ophthalmology, 80(7), 610-616.
404. Ambrósio, R., Faria-Correia, F., Ramos, I., Valbon, B. F., Lopes, B., Jardim, D., & Luz, A. (2013). *69 Enhanced Screening for Ectasia Susceptibility Among Refractive Candidates: The Role of Corneal Tomography and Biomechanics*. Current Ophthalmology Reports, 1(1), 28–38.
405. Amsler, M. *The “forme fruste” of keratoconus*. Wien KlinWochenschr. 1961;73:842–843.
406. Ambrósio, R., Nogueira, L. P., Caldas, D. L., Fontes, B. M., Luz, A., Casal, J. O., ... Belin, M. W. (2011). *76 Evaluation of Corneal Shape and Biomechanics Before LASIK*. International Ophthalmology Clinics, 51(2), 11–38.
407. Holladay, J. T. (2009). *Keratoconus detection using corneal topography*. Journal of Refractive Surgery, 25(10), S958-S962.

408. Li, X., Yang, H., & Rabinowitz, Y. S. (2009). *Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 35(9), 1597-1603.
409. Belin, M. W., & Khachikian, S. S. (2009). *An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed—a review*. *Clinical & experimental ophthalmology*, 37(1), 14-29.
410. de Sanctis, U., Loiacono, C., Richiardi, L., Turco, D., Mutani, B., & Grignolo, F. M. (2008). *Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus*. *Ophthalmology*, 115(9), 1534-1539.
411. Khachikian, S. S., & Belin, M. W. (2009). *Posterior elevation in keratoconus*. *Ophthalmology*, 116(4), 816-816.
412. Ambrósio, R. (2010). *Percentage thickness increase and absolute difference from thinnest to describe thickness profile*. *Journal of Refractive Surgery*, 26(2), 84-86.
413. Li, Y., Chamberlain, W., Tan, O., Brass, R., Weiss, J. L., & Huang, D. (2016). *Subclinical keratoconus detection by pattern analysis of corneal and epithelial thickness maps with optical coherence tomography*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 42(2), 284-295.
414. Zhao, Y., Hong, J., Wang, F., Cui, X., Yang, Y., Zhu, X., ... & Huang, F. (2014). *The study of corneal epithelial change in keratoconic eyes with Fourier-domain optical coherence tomographic pachymetry*. [Zhonghua yan ke za zhi] *Chinese journal of ophthalmology*, 50(9), 665-670.
415. Alió, J.L., Piñero, D.P., Alesón, A., Teus, M.A., Barraquer, R.I., Murta, J., Maldonado, M.J., Castro de Luna, G., Gutiérrez, R., Villa, C., Uceda-Montanes, A. *Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics*. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:552–568
416. Pínero, D. P., Alió, J. L., Barraquer, R. I., Michael, R., & Jiménez, R. (2010). *Corneal biomechanics, refraction, and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(4), 1948-1955.
417. Alió, J. L., & Shabayek, M. H. (2006). *Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus*. *Journal of Refractive Surgery*, 22(6), 539-545
418. Gordon-Shaag, A., Millodot, M., Ifrah, R., & Shneor, E. (2012). *Aberrations and topography in normal, keratoconus-suspect, and keratoconic eyes*. *Optometry and Vision Science*, 89(4), 411-418.
419. Reddy, J. C., Rapuano, C. J., Cater, J. R., Suri, K., Nagra, P. K., & Hammersmith, K. M. (2014). *Comparative evaluation of dual Scheimpflug imaging parameters in keratoconus, early keratoconus, and normal eyes*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 40(4), 582-592.
420. Maeda, N., Nakagawa, T., Kosaki, R., Koh, S., Saika, M., Fujikado, T., Nishida, K. *Higher-order aberrations of anterior and posterior corneal surfaces in patients with rerefractasia after LASIK*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 3905–3911. Available
421. Bühren, J., Schäffeler, T., & Kohnen, T. (2014). *Validation of metrics for the detection of subclinical keratoconus in a new patient collective*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 40(2), 259-268.
422. Saad, A., & Gatinel, D. (2012). *Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(6), 2978-2992.

423. Amsler, M. (1946). *Keratocone classique et keratocone fruste; arguments unitaires*. *Ophthalmologica*, 111(2-3), 96-101.
424. Kamiya, K., Ishii, R., Shimizu, K., & Igarashi, A. (2014). *Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification*. *British Journal of Ophthalmology*, bjophthalmol-2013.
425. John, A. K., & Asimellis, G. (2013). *Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases*. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 7, 1539.
426. Li, X., Yang, H., & Rabinowitz, Y. S. (2007). *Longitudinal study of keratoconus progression*. *Experimental eye research*, 85(4), 502-507.
427. Gomes, J. A. P., Tan, D., Rapuano, C. J., Belin, M. W., Ambrósio, R., Guell, J. L., ... Sangwan, V. S. (2015). *90 Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases*, 34(4), 359-369.
428. O'brart, D. P., Chan, E., Samaras, K., Patel, P., & Shah, S. P. (2011). *A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus*. *British Journal of Ophthalmology*, bjo-2010.
429. Epstein, R. L., Chiu, Y. L., & Epstein, G. L. (2012). *Pentacam HR criteria for curvature change in keratoconus and postoperative LASIK ectasia*. *Journal of Refractive Surgery*, 28(12), 890-894.
430. Barbara, R., Castillo, J.H., Hanna, R., Berkowitz, E., Tiosano, B., Barbara, A. *Keratoconus Expert Meeting, London, 2014*. *J Kerat Ect Cor Dis*. 2014;3(3):141-58.
431. Mahmoud, A. M., Nuñez, M. X., Blanco, C., Koch, D. D., Wang, L., Weikert, M. P., ... & Roberts, C. J. (2013). *Expanding the cone location and magnitude index to include corneal thickness and posterior surface information for the detection of keratoconus*. *American journal of ophthalmology*, 156(6), 1102-1111.
432. Kanellopoulos, A.J., Asimellis, G. *Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases*. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1539-48
433. Lopes, B. T., Ramos, I. C., Faria-Correia, F., Luz, A., de Freitas Valbon, B., Belin, M. W., & Ambrósio Jr, R. (2012). *Correlation of topometric and tomographic indices with visual acuity in patients with keratoconus*. *J Kerat Ect Cor Dis*, 1(3), 167-72.
434. Kanellopoulos, A. J., Moustou, V., & Asimellis, G. (2013). *Evaluation of visual acuity, pachymetry and anterior-surface irregularity in keratoconus and crosslinking intervention follow-up in 737 cases*. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*, 2(3), 95.
435. Duncan, J. K., Belin, M. W., & Borgstrom, M. (2016). *86 Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants*. *Eye and Vision*, 3(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40662-016-0038-6>
436. Kasumovic, S. S., Racic-Sakovic, A., Kasumovic, A., Pavljasevic, S., Duric-Colic, B., Cabric, E., ... & Jankov, M. (2015). *Assessment of the tomographic values in keratoconic eyes after collagen crosslinking procedure*. *Medical Archives*, 69(2), 91.
437. Tomidokoro, A., Oshika, T., Amano, S., Higaki, S., Maeda, N., & Miyata, K. (2000). *Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus*. *Ophthalmology*, 107(7), 1328-1332.

438. Kanellopoulos, A. J., & Asimellis, G. (2014). *OCT corneal epithelial topographic asymmetry as a sensitive diagnostic tool for early and advancing keratoconus*. *Clinical ophthalmology* (Auckland, NZ), 8, 2277.
439. Faria-Correia, F., Luz, A., & Ambrósio Jr, R. (2015). *Managing corneal ectasia prior to keratoplasty*. *Expert Review of Ophthalmology*, 10(1), 33-48.
440. Oshika, T., Tanabe, T., Tomidokoro, A., & Amano, S. (2002). *Progression of keratoconus assessed by Fourier analysis of videokeratography data*. *Ophthalmology*, 109(2), 339-342.
441. Sandali, O., El Sanharawi, M., Temstet, C., Hamiche, T., Galan, A., Ghouali, W., ... & Laroche, L. (2013). *Fourier-domain optical coherence tomography imaging in keratoconus: a corneal structural classification*. *Ophthalmology*, 120(12), 2403-2412.
442. Belin, M. W., & Ambrósio Jr, R. (2013). *Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease*. *Indian journal of ophthalmology*, 61(8), 401.
443. Belin, M. W., Duncan, J. K., Ambrósio Jr, R., & Gomes, J. A. P. (2015). *A new tomographic method of staging/classifying keratoconus: the ABCD grading system*. *Int J Kerat Ect Cor Dis*, 4(3), 55-63.
444. Belin, M. W., & Duncan, J. K. (2016). *Keratoconus: the ABCD grading system*. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 233(06), 701-707.
445. Belin, M. W., & Khachikian, S. S. (2007). *Keratoconus/ectasia detection with the oculus pentacam: Belin/Ambrósio enhanced ectasia display*. *Highlights Ophthalmol*, 35(6), 5-12.
446. Ambrosio Jr, R., Ramos, I., Faria-Correia, F., & Belin, M. W. (2012). *Tomographic Screening for Ectasia Susceptibility—analysis must go beyond corneal curvature and central thickness*. *Cataract Refract Surg Today Eur*, 2012, 20-5.
447. Villavicencio, O.F., Gilani, F., Henriquez, M.A., Izquierdo, Jr. L., Ambrósio, Jr. R., Belin, M.W. *Independent population validation of the Belin/Ambrosio enhanced ectasia display: implications for keratoconus studies and screening*. *Int J Kerat Ect Cor Dis*. 2014;3(1):1–8.
448. Archer, T. J., Reinstein, D. Z., & Gobbe, M. (2009). *Stability of LASIK in topographically suspect keratoconus confirmed non-keratoconic by Artemis VHF digital ultrasound epithelial thickness mapping: 1-year follow-up*. *Journal of Refractive Surgery*, 25(7), 569-577.
449. Carneiro-freitas, R., Salomão, M. Q., & Lopes, B. T. (2017). *Advanced Corneal Imaging for Ectasia Diagnosis*, (April). *ARC Journal of Ophthalmology* Volume 2, Issue 1, 2017, PP 1-6
450. Kling, S., & Hafezi, F. (2017). *Corneal biomechanics: a review*. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 37(3), 240–252.
451. Piñero, D. P., Nieto, J. C., & Lopez-Miguel, A. (2012). *Characterization of corneal structure in keratoconus*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 38(12), 2167-2183.
452. Kohnen, T., & Bühren, J. (2005). *Corneal first-surface aberration analysis of the biomechanical effects of astigmatic keratotomy and a microkeratome cut after penetrating keratoplasty*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 31(1), 185-189.
453. Ortiz, D., Piñero, D., Shabayek, M. H., Arnalich-Montiel, F., & Alió, J. L. (2007). *Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(8), 1371-1375.

454. Scarcelli, G., Besner, S., Pineda, R., & Yun, S. H. (2014). *Biomechanical characterization of keratoconus corneas ex vivo with Brillouin microscopy*. Investigative ophthalmology & visual science, 55(7), 4490-4495.
455. Vinciguerra, R., Ambrósio, R., Roberts, C. J., Azzolini, C., & Vinciguerra, P. (2017). *Biomechanical characterization of subclinical keratoconus without topographic or tomographic abnormalities*. Journal of Refractive Surgery, 33(6), 399-407.
456. Ambrósio Jr, R., Lopes, B., Faria-Correia, F., Vinciguerra, R., Vinciguerra, P., Elsheikh, A., & Roberts, C. J. (2016). *Ectasia detection by the assessment of corneal biomechanics*. Cornea, 35(7), e18-e20.
457. Roberts, C. J. (2014). *Concepts and misconceptions in corneal biomechanics*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 40(6), 862-869.
458. Roberts, C. (2005). *Biomechanical customization: the next generation of laser refractive surgery*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 31(1), 2-5.
459. Piñero, D. P., & Alcón, N. (2015). *Corneal biomechanics: a review*. Clinical and experimental optometry, 98(2), 107-116.
460. Scarcelli, G., Kling, S., Quijano, E., Pineda, R., Marcos, S., & Yun, S. H. (2013). *Brillouin microscopy of collagen crosslinking: noncontact depth-dependent analysis of corneal elastic modulus*. Investigative ophthalmology & visual science, 54(2), 1418-1425.
461. Maurice, D. M. (1957). *The structure and transparency of the cornea*. The Journal of physiology, 136(2), 263-286.
462. Mow, C. C. (1968). *A theoretical model of the cornea for use in studies of tonometry*. The Bulletin of mathematical biophysics, 30(3), 437-453.
463. Foster, C. S., & Yamamoto, G. K. (1978). *Ocular rigidity in keratoconus*. American journal of ophthalmology, 86(6), 802-806.
464. Andreassen, T. T., Simonsen, A. H., & Oxlund, H. (1980). *Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas*. Experimental eye research, 31(4), 435-441.
465. Simon, G., & Ren, Q. I. U. S. H. I. (1994). *Biomechanical behavior of the cornea and its response to radial keratotomy*. Journal of refractive and corneal surgery, 10(3), 343-51.
466. Buzard, K. A. (1992). *Introduction to biomechanics of the cornea*. Journal of Refractive Surgery, 8(2), 127-138.
467. Bryant, M. R., & McDonnell, P. J. (1996). *Constitutive laws for biomechanical modeling of refractive surgery*. Journal of biomechanical engineering, 118(4), 473-481.
468. Pinsky, P. M., & Datye, D. V. (1991). *A microstructurally-based finite element model of the incised human cornea*. Journal of biomechanics, 24(10), 911-922.
469. Guarnieri, F. A., Pinsky, P. M., & Shimmick, J. (2001, March). *Computational investigation of the biomechanical response of the cornea to lamellar procedures*. In INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE (Vol. 42, No. 4, pp. S603-S603). 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD 20814-3998 USA: ASSOC RESEARCH VISION OPHTHALMOLOGY INC.
470. Alastrué, V., Calvo, B., Peñalva, E., & Doblada, M. (2006). *Biomechanical modeling of refractive corneal surgery*. Journal of biomechanical engineering, 128(1), 150-160.
471. Orssengo, G. J., & Pye, D. C. (1999). *Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo*. Bulletin of mathematical biology, 61(3), 551-572.

472. Luce, D. A. (2005). *Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 31(1), 156-162.
473. Piñero, D. P., & Alcón, N. (2014). *In vivo characterization of corneal biomechanics*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 40(6), 870-887.
474. Glass, D. H., Roberts, C. J., Litsky, A. S., & Weber, P. A. (2008). *A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis*. Investigative ophthalmology & visual science, 49(9), 3919-3926.
475. De Moraes, C. V. G., Hill, V., Tello, C., Liebmann, J. M., & Ritch, R. (2012). *Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression*. Journal of glaucoma, 21(4), 209-213.
476. Gatziofias, Z., Labiris, G., Stachs, O., Hovakimyan, M., Schnaidt, A., Viestenz, A., ... & Seitz, B. (2013). *Biomechanical profile of the cornea in primary congenital glaucoma*. Acta ophthalmologica, 91(1), e29-e34.
477. Galletti, J. G., Pförtner, T., & Bonthoux, F. F. (2012). *Improved keratoconus detection by ocular response analyzer testing after consideration of corneal thickness as a confounding factor*. Journal of Refractive Surgery, 28(3), 202-208.
478. Touboul, D., Bénard, A., Mahmoud, A. M., Gallois, A., Colin, J., & Roberts, C. J. (2011). *Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 37(12), 2144-2150.
479. Fontes, B. M., Ambrósio Jr, R., Jardim, D., Velarde, G. C., & Nosé, W. (2010). *Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus*. Ophthalmology, 117(4), 673-679.
480. Shah, S., Laiquzzaman, M., Bhojwani, R., Mantry, S., & Cunliffe, I. (2007). *Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes*. Investigative ophthalmology & visual science, 48(7), 3026-3031.
481. del Buey, M. A., Cristóbal, J. A., Ascaso, F. J., Lavilla, L., & Lanchares, E. (2009). *Biomechanical properties of the cornea in Fuchs' corneal dystrophy*. Investigative ophthalmology & visual science, 50(7), 3199-3202.
482. Yazici, A. T., Kara, N., Yüksel, K., Altinkaynak, H., Baz, O., Bozkurt, E., & Demirok, A. (2011). *The biomechanical properties of the cornea in patients with systemic lupus erythematosus*. Eye, 25(8), 1005.
483. Shah, S., & Laiquzzaman, M. (2009). *Comparison of corneal biomechanics in pre and post-refractive surgery and keratoconic eyes by Ocular Response Analyser*. Contact Lens and Anterior Eye, 32(3), 129-132.
484. Mikielwicz, M., Kotliar, K., Barraquer, R. I., & Michael, R. (2011). *Air-pulse corneal applanation signal curve parameters for the characterisation of keratoconus*. British Journal of Ophthalmology, 95(6), 793-798.
485. Wolffsohn, J. S., Safeen, S., Shah, S., & Laiquzzaman, M. (2012). *Changes of corneal biomechanics with keratoconus*. Cornea, 31(8), 849-854.
486. Ambrósio Jr, R., Correia, F. F., Lopes, B., Salomão, M. Q., Luz, A., Dawson, D. G., ... & Roberts, C. J. (2017). Suppl-1, M2: *Corneal Biomechanics in Ectatic Diseases: Refractive Surgery Implications*. The open ophthalmology journal, 11, 176.
487. Kerautret, J., Colin, J., Touboul, D., & Roberts, C. (2008). *Biomechanical characteristics of the ectatic cornea*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 34(3), 510-513.

488. Goebels, S., Eppig, T., Wagenpfeil, S., Cayless, A., Seitz, B., & Langenbucher, A. (2015). *Staging of keratoconus indices regarding tomography, topography, and biomechanical measurements*. American journal of ophthalmology, 159(4), 733-738.
489. Labiris, G., Giarmoukakis, A., Gatziooufas, Z., Sideroudi, H., Kozobolis, V., & Seitz, B. (2014). *Diagnostic capacity of the keratoconus match index and keratoconus match probability in subclinical keratoconus*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 40(6), 999-1005.
490. Hon, Y., & Lam, A. K. (2013). *Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry*. Optometry and Vision Science, 90(1), e1-e8.
491. Ambrósio Jr, R., Ramos, I., Luz, A., Faria, F. C., Steinmueller, A., Krug, M., ... & Roberts, C. J. (2013). *Dynamic ultra high speed Scheimpflug imaging for assessing corneal biomechanical properties*. Revista Brasileira de Oftalmologia, 72(2), 99-102.
492. Lopes, B. T., Ramos, I. D. C., Salomão, M. Q., Canedo, A. L. C., & Ambrósio Jr, R. (2015). *Perfil paquimétrico horizontal para a detecção do ceratocone*. Rev Bras Oftalmol, 74(6), 382-385.
493. Oculus Optikgerate GmbH. Corvis ST Pocket Book. Wetzlar GOOG. Disponible en [<http://www.oculus.de/en/products/tonometer/corvis-st/highlights/>]
494. Joda, A. A., Shervin, M. M. S., Kook, D., & Elsheikh, A. (2016). *Development and validation of a correction equation for Corvis tonometry*. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering, 19(9), 943-953.
495. Bao, F., Huang, Z., Huang, J., Wang, J., Deng, M., Li, L., ... & Elsheikh, A. (2016). *Clinical evaluation of methods to correct intraocular pressure measurements by the goldmann applanation tonometer, ocular response analyzer, and corvis ST tonometer for the effects of corneal stiffness parameters*. Journal of glaucoma, 25(6), 510-519.
496. Metzler, K. M., Mahmoud, A. M., Liu, J., & Roberts, C. J. (2014). *Deformation response of paired donor corneas to an air puff: intact whole globe versus mounted corneoscleral rim*. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 40(6), 888-896.
497. Roberts, C. J., Mahmoud, A. M., Bons, J., Hossain, A., Elsheikh, A., Vinciguerra, R., & Ambrosio, R. (2016). *A new stiffness parameter in air puff induced corneal deformation analysis*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 57(12), 2390-2390.
498. Faria-Correia, F., Ramos, I., Valbon, B., Luz, A., Roberts, C. J., & Ambrósio, R. (2013). *Scheimpflug-based tomography and biomechanical assessment in pressure-induced stromal keratopathy*. Journal of Refractive Surgery, 29(5), 356-358.
499. Valbon, B. F., Fontes, B. M., & Alves, M. R. (2013). *Effects of age on corneal deformation by non-contact tonometry integrated with an ultra-high-speed (UHS) Scheimpflug camera*. Arquivos brasileiros de oftalmologia, 76(4), 229-232.
500. FFC, M. Q. S., Ramos, I., Luz, A., & Ambrósio Jr, R. (2016). *Corneal deformation response with dynamic ultra-high-speed scheimpflug imaging for detecting ectatic corneas*. Int J Keratoconus and Ectatic Diseases, 5, 1-5.
501. Ali, N. Q., Patel, D. V., & McGhee, C. N. (2014). *Biomechanical responses of healthy and keratoconic corneas measured using a noncontact scheimpflug-based tonometer*. Investigative ophthalmology & visual science, 55(6), 3651-3659.

502. Bak-Nielsen, S., Pedersen, I. B., Ivarsen, A., & Hjortdal, J. (2014). *Dynamic Scheimpflug-based assessment of keratoconus and the effects of corneal cross-linking*. Journal of refractive surgery, 30(6), 408-414.
503. Tian, L., Ko, M. W., ke Wang, L., ying Zhang, J., jie Li, T., fei Huang, Y., & ping Zheng, Y. (2014). *Assessment of ocular biomechanics using dynamic ultra high-speed Scheimpflug imaging in keratoconic and normal eyes*. Journal of refractive surgery, 30(11), 785-791.
504. Tian, L., Huang, Y. F., Wang, L. Q., Bai, H., Wang, Q., Jiang, J. J., ... & Gao, M. (2014). *Corneal biomechanical assessment using corneal visualization scheimpflug technology in keratoconic and normal eyes*. Journal of ophthalmology, 2014.
505. Nemeth, G., Hassan, Z., Csutak, A., Szalai, E., Berta, A., & Modis Jr, L. (2013). *Repeatability of ocular biomechanical data measurements with a Scheimpflug-based noncontact device on normal corneas*. Journal of Refractive Surgery, 29(8), 558-563.
506. Vinciguerra, R., Ambrósio, R., Elsheikh, A., Roberts, C. J., Lopes, B., Morengi, E., ... & Vinciguerra, P. (2016). *Detection of keratoconus with a new biomechanical index*. Journal of Refractive Surgery, 32(12), 803-810.
507. Potts, R. O., Chrisman, D. A., & Buras, E. M. (1983). *The dynamic mechanical properties of human skin in vivo*. Journal of biomechanics, 16(6), 365-372.
508. Dupps, W. J., Netto, M. V., & Herekar, S. (2007). *Surface wave elastometry of the cornea in porcine and human donor eyes*. Journal of refractive surgery, 23(1), 66-75.ce
509. Scarcelli, G., Pineda, R., & Yun, S. H. (2012). *Brillouin optical microscopy for corneal biomechanics*. Investigative ophthalmology & visual science, 53(1), 185-190.
510. He, X., & Liu, J. (2011). *Correlation of corneal acoustic and elastic properties in a canine eye model*. Investigative ophthalmology & visual science, 52(2), 731-736.
511. Foster, F. S., Pavlin, C. J., Harasiewicz, K. A., Christopher, D. A., & Turnbull, D. H. (2000). *Advances in ultrasound biomicroscopy*. Ultrasound in medicine & biology, 26(1), 1-27.
512. Hollman, K. W., Emelianov, S. Y., Neiss, J. H., Jotyán, G., Spooner, G. J., Juhasz, T., ... & O'Donnell, M. (2002). *Strain imaging of corneal tissue with an ultrasound elasticity microscope*. Cornea, 21(1), 68-73.
513. Chen, E. J., Novakofski, J., Jenkins, W. K., & O'Brien, W. D. (1996). *Young's modulus measurements of soft tissues with application to elasticity imaging*. IEEE Transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control, 43(1), 191-194.
514. Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., ... & Puliafito, C. A. (1991). *Optical coherence tomography*. Science, 254(5035), 1178-1181.
515. Dorronsoro, C., Pascual, D., Pérez-Merino, P., Kling, S., & Marcos, S. (2012). *Dynamic OCT measurement of corneal deformation by an air puff in normal and cross-linked corneas*. Biomedical optics express, 3(3), 473-487.
516. Alonso-Caneiro, D., Karnowski, K., Kaluzny, B. J., Kowalczyk, A., & Wojtkowski, M. (2011). *Assessment of corneal dynamics with high-speed swept source optical coherence tomography combined with an air puff system*. Optics express, 19(15), 14188-14199.
517. Scarcelli, G., & Yun, S. H. (2012). *In vivo Brillouin optical microscopy of the human eye*. Optics express, 20(8), 9197-9202.

518. Brillouin, L. (1922). *Diffusion de la lumière et des rayons X par un corps transparent homogène-Influence de l'agitation thermique*. In *Annales de physique* (Vol. 9, No. 17, pp. 88-122). EDP Sciences.
519. Scarcelli, G., & Yun, S. H. (2008). *Confocal Brillouin microscopy for three-dimensional mechanical imaging*. *Nature photonics*, 2(1), 39.
520. Cherfan, D., Verter, E. E., Melki, S., Gisel, T. E., Doyle, F. J., Scarcelli, G., ... & Kochevar, I. E. (2013). *Collagen cross-linking using rose bengal and green light to increase corneal stiffness*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(5), 3426-3433
521. Garcia-Porta, N., Fernandes, P., Queiros, A., Salgado-Borges, J., Parafita-Mato, M., & González-Méijome, J. M. (2014). *Corneal biomechanical properties in different ocular conditions and new measurement techniques*. ISRN ophthalmology, 2014.
522. Grabner, G., Eilmsteiner, R., Steindl, C., Ruckhofer, J., Mattioli, R., & Husinsky, W. (2005). *Dynamic corneal imaging*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 31(1), 163-174.
523. Gefen, A., Shalom, R., Elad, D., & Mandel, Y. (2009). *Biomechanical analysis of the keratoconic cornea*. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 2(3), 224-236.
524. Han, Z., Aglyamov, S. R., Li, J., Singh, M., Wang, S., Vantipalli, S., ... & Larin, K. V. (2015). *Quantitative assessment of corneal viscoelasticity using optical coherence elastography and a modified Rayleigh–Lamb equation*. *Journal of biomedical optics*, 20(2), 020501.
525. Smolek, M. K. (1994). *Holographic interferometry of intact and radially incised human eye-bank corneas*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 20(3), 277-286.
526. Rastogi, P. K. (2000). Digital speckle pattern interferometry and related techniques. *Digital Speckle Pattern Interferometry and Related Techniques*, by PK Rastogi (Editor), pp. 384. ISBN 0-471-49052-0. Wiley-VCH, December 2000., 384.
527. FÖrster, W., & Kasprzak, H. (1994). *Measurement of elastic modulus of the central bovine cornea by means of holographic interferometry. Part II. Results*. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 71(1), 27-32.
528. Jaycock, P. D., Lobo, L., Ibrahim, J., Tyrer, J., & Marshall, J. (2005). *Interferometric technique to measure biomechanical changes in the cornea induced by refractive surgery*. *Journal of cataract & refractive surgery*, 31(1), 175-184.
529. Wollensak, G., Spoerl, E., & Seiler, T. (2003). *Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin–ultraviolet-A-induced cross-linking*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 29(9), 1780-1785.
530. Boyce, B. L., Grazier, J. M., Jones, R. E., & Nguyen, T. D. (2008). *Full-field deformation of bovine cornea under constrained inflation conditions*. *Biomaterials*, 29(28), 3896-3904.
531. Kling, S., Remon, L., Pérez-Escudero, A., Merayo-Llodes, J., & Marcos, S. (2010). *Corneal biomechanical changes after collagen cross-linking from porcine eye inflation experiments*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(8), 3961-3968.
532. Pallikaris, I. G., Kymionis, G. D., Ginis, H. S., Kounis, G. A., & Tsilimbaris, M. K. (2005). *Ocular rigidity in living human eyes*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 46(2), 409-414.

533. Lam, A. K., Hon, Y., Leung, L. K., & Lam, D. C. (2015). *Repeatability of a novel corneal indentation device for corneal biomechanical measurement*. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 35(4), 455-461.
534. Spoerl, E., Wollensak, G., & Seiler, T. (2004). *Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion*. *Current eye research*, 29(1), 35-40.
535. Aldahlawi, N. H., Hayes, S., O'Brart, D. P., Akhbanbetova, A., Littlechild, S. L., & Meek, K. M. (2016). *Enzymatic resistance of corneas crosslinked using riboflavin in conjunction with low energy, high energy, and pulsed UVA irradiation modes*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(4), 1547-1552.
536. Cartwright, N. E. K., Tyrer, J. R., & Marshall, J. (2012). *In vitro quantification of the stiffening effect of corneal cross-linking in the human cornea using radial shearing speckle pattern interferometry*. *Journal of Refractive Surgery*, 28(7), 503-507.
537. Acosta, E., & Temkin, B. (2002). *Heuristic Haptic Texture for Surgical*. *Medicine Meets Virtual Reality 02/10: Digital Upgrades, Applying Moore's Law to Health*, 85, 14.
538. Ljubimova, D., Eriksson, A., & Bauer, S. (2008). *Aspects of eye accommodation evaluated by finite elements*. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 7(2), 139-150.
539. Burd, H. J., Judge, S. J., & Cross, J. A. (2002). *Numerical modelling of the accommodating lens*. *Vision research*, 42(18), 2235-2251.
540. Howland, H. C., Rand, R. H., & Lubkin, S. R. (1992). *A thin-shell model of the cornea and its application to corneal surgery*. *Journal of Refractive Surgery*, 8(2), 183-186.
541. Fernández, D. C., Niazy, A. M., Kurtz, R. M., Djotyan, G. P., & Juhasz, T. (2006). *A finite element model for ultrafast laser-lamellar keratoplasty*. *Annals of biomedical engineering*, 34(1), 169-183.
542. Zienkiewicz, O. C., Taylor, R. L., & Taylor, R. L. (2000). *The finite element method: solid mechanics* (Vol. 2). Butterworth-heinemann.
543. Babuska, I., Strouboulis, T. *The Finite Element Method and Its Reliability*. New York, NY: Oxford Science Publications; 2001
544. Elsheikh, A. (2010). *Finite element modeling of corneal biomechanical behavior*. *Journal of Refractive Surgery*, 26(4), 289-300
545. Woo, S. Y., Kobayashi, A. S., Schlegel, W. A., & Lawrence, C. (1972). *Nonlinear material properties of intact cornea and sclera*. *Experimental eye research*, 14(1), 29-39.
546. Hanna, K. D., Jouve, F. E., Waring, G. O., & Ciarlet, P. G. (1992). *Computer simulation of arcuate keratotomy for astigmatism*. *Journal of Refractive Surgery*, 8(2), 152-163.
547. Cristóbal, J. A., del Buey, M. A., Ascaso, F. J., Lanchares, E., Calvo, B., & Doblaré, M. (2009). *Effect of limbal relaxing incisions during phacoemulsification surgery based on nomogram review and numerical simulation*. *Cornea*, 28(9), 1042-1049.
548. Kling, S., & Marcos, S. (2013). *Finite-element modeling of intrastromal ring segment implantation into a hyperelastic cornea*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(1), 881-889.
549. Velinsky, S. A., & Bryant, M. R. (1992). *On the computer-aided and optimal design of keratorefractive surgery*. *Journal of Refractive Surgery*, 8(2), 173-182.

550. Elsheikh, A., Wang, D., Kotecha, A., Brown, M., & Garway-Heath, D. (2006). *Evaluation of Goldmann applanation tonometry using a nonlinear finite element ocular model*. *Annals of biomedical engineering*, 34(10), 1628-1640.
551. Elsheikh, A., Ross, S., Alhasso, D., & Rama, P. (2009). *Numerical study of the effect of corneal layered structure on ocular biomechanics*. *Current eye research*, 34(1), 26-35.
552. Studer, H. P., Riedwyl, H., Amstutz, C. A., Hanson, J. V., & Büchler, P. (2013). *Patient-specific finite-element simulation of the human cornea: a clinical validation study on cataract surgery*. *Journal of biomechanics*, 46(4), 751-758.
553. Reinstein, D. Z., Archer, T. J., & Randleman, J. B. (2013). *Mathematical model to compare the relative tensile strength of the cornea after PRK, LASIK, and small incision lenticule extraction*. *Journal of Refractive Surgery*, 29(7), 454-460.
554. Asejczyk-Widlicka, M., Śródka, W., Schachar, R. A., & Pierścioneck, B. K. (2011). *Material properties of the cornea and sclera: a modelling approach to test experimental analysis*. *Journal of Biomechanics*, 44(3), 543-546.
555. Petsche, S. J., & Pinsky, P. M. (2013). *The role of 3-D collagen organization in stromal elasticity: a model based on X-ray diffraction data and second harmonic-generated images*. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 12(6), 1101-1113.
556. Luz, A., Lopes, B., Hallahan, K. M., Valbon, B., Ramos, I., Faria-Correia, F., ... & Ambrósio, R. (2016). *Enhanced combined tomography and biomechanics data for distinguishing forme fruste keratoconus*. *Journal of Refractive Surgery*, 32(7), 479-494.
557. Villavicencio, O. F., Gilani, F., Henriquez, M. A., Izquierdo Jr Jr, L., Ambrosio Jr, R. R., & Belin, M. W. (2014). *Independent population validation of the Belin/Ambrosio enhanced ectasia display: implications for keratoconus studies and screening*. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*, 3(1), 1.
558. Salomão, M. Q., Hofling-Lima, A. L., Faria-Correia, F., Lopes, B. T., Rodrigues-Barros, S., Roberts, C. J., & Ambrósio Jr, R. (2018). *Dynamic corneal deformation response and integrated corneal tomography*. *Indian journal of ophthalmology*, 66(3), 373.
559. Hassan, Z., Modis Jr, L., Szalai, E., Berta, A., & Nemeth, G. (2014). *Examination of ocular biomechanics with a new Scheimpflug technology after corneal refractive surgery*. *Contact Lens and Anterior Eye*, 37(5), 337-341.
560. Sedaghat, M. R., Momeni-Moghaddam, H., Ambrósio Jr, R., Heidari, H. R., Maddah, N., Danesh, Z., & Sabzi, F. (2018). *Diagnostic Ability of Corneal Shape and Biomechanical Parameters for Detecting Frank Keratoconus*. *Cornea*, 37(8), 1025-1034.
561. Hashemi, H., Asgari, S., Mortazavi, M., & Ghaffari, R. (2017). *Evaluation of corneal biomechanics after excimer laser corneal refractive surgery in high myopic patients using dynamic Scheimpflug technology*. *Eye & contact lens*, 43(6), 371-377.
562. Sefat, S. M. M., Wiltfang, R., Bechmann, M., Mayer, W. J., Kampik, A., & Kook, D. (2016). *Evaluation of changes in human corneas after femtosecond laser-assisted LASIK and small-incision lenticule extraction (SMILE) using non-contact tonometry and ultra-high-speed camera (Corvis ST)*. *Current eye research*, 41(7), 917-922.

563. Frings, A., Linke, S. J., Bauer, E. L., Druchkiv, V., Katz, T., & Steinberg, J. (2015). *Effects of laser in situ keratomileusis (LASIK) on corneal biomechanical measurements with the Corvis ST tonometer*. *Clinical ophthalmology* (Auckland, NZ), 9, 305.
564. Lopes, B. T., Roberts, C. J., Elsheikh, A., Vinciguerra, R., Vinciguerra, P., Reisdorf, S., ... & Ambrósio, R. (2017). *Repeatability and reproducibility of intraocular pressure and dynamic corneal response parameters assessed by the Corvis ST*. *Journal of ophthalmology*, 2017.
565. Fernández, J., Rodríguez-Vallejo, M., Martínez, J., Tauste, A., & Piñero, D. P. (2018). *Corneal biomechanics after laser refractive surgery: Unmasking differences between techniques*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*.
566. Shen, Y., Chen, Z., Knorz, M. C., Li, M., Zhao, J., & Zhou, X. (2014). *Comparison of corneal deformation parameters after SMILE, LASEK, and femtosecond laser-assisted LASIK*. *Journal of Refractive Surgery*, 30(5), 310-318.
567. Shen, Y., Zhao, J., Yao, P., Miao, H., Niu, L., Wang, X., & Zhou, X. (2014). *Changes in corneal deformation parameters after lenticule creation and extraction during small incision lenticule extraction (SMILE) procedure*. *PLoS One*, 9(8), e103893.
568. Mastropasqua, L., Calienno, R., Lanzini, M., Colasante, M., Mastropasqua, A., Mattei, P. A., & Nubile, M. (2014). *Evaluation of corneal biomechanical properties modification after small incision lenticule extraction using Scheimpflug-based noncontact tonometer*. *BioMed research international*, 2014.
569. Leccisotti, A., Fields, S. V., Moore, J., Shah, S., & Moore, T. C. (2016). *Changes in ocular biomechanics after femtosecond laser creation of a laser in situ keratomileusis flap*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 42(1), 127-131.
570. Fernández, J., Rodríguez-Vallejo, M., Martínez, J., Tauste, A., & Piñero, D. P. (2016). *Corneal thickness after SMILE affects Scheimpflug-based dynamic tonometry*. *Journal of Refractive Surgery*, 32(12), 821-828.
571. Pedersen, I. B., Bak-Nielsen, S., Vestergaard, A. H., Ivarsen, A., & Hjortdal, J. (2014). *Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry*. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252(8), 1329-1335.
572. Saad, A., Binder, P. S., & Gatinel, D. (2017). *Evaluation of the percentage tissue altered as a risk factor for developing post-laser in situ keratomileusis ectasia*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 43(7), 946-951.
573. Roberts, C. J., Mahmoud, A. M., Bons, J. P., Hossain, A., Elsheikh, A., Vinciguerra, R., ... & Ambrósio, R. (2017). *Introduction of Two Novel Stiffness Parameters and Interpretation of Air Puff-Induced Biomechanical Deformation Parameters With a Dynamic Scheimpflug Analyzer*. *Journal of Refractive Surgery*, 33(4), 266-273.
574. Mercer, R. N., Waring, G. O., Roberts, C. J., Jhanji, V., Wang, Y., Joao Filho, S., ... & Rocha, K. M. (2017). *Comparison of corneal deformation parameters in keratoconic and normal eyes using a non-contact tonometer with a dynamic ultra-high-speed Scheimpflug camera*. *Journal of Refractive Surgery*, 33(9), 625-631.
575. Steinberg, J., Amirabadi, N. E., Frings, A., Mehlan, J., Katz, T., & Linke, S. J. (2017). *Keratoconus screening with dynamic biomechanical in vivo Scheimpflug analyses: a proof-of-concept study*. *Journal of Refractive Surgery*, 33(11), 773-778.

576. Wang, Y. M., Chan, T. C., Yu, M., & Jhanji, V. (2017). *Comparison of corneal dynamic and Tomographic analysis in normal, Forme Fruste Keratoconic, and Keratoconic eyes*. *Journal of Refractive Surgery*, 33(9), 632-638.
577. Lee, H., Roberts, C. J., Ambrósio Jr, R., Elsheikh, A., & Kang, D. S. Y. (2017). *Effect of accelerated corneal crosslinking combined with transepithelial photorefractive keratectomy on dynamic corneal response parameters and biomechanically corrected intraocular pressure measured with a dynamic Scheimpflug analyzer in healthy myopic patients*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 43(7), 937-945.
578. Fernández, J., Rodríguez-Vallejo, M., Martínez, J., Tauste, A., Salvestrini, P., & Piñero, D. P. (2017). *New parameters for evaluating corneal biomechanics and intraocular pressure after small-incision lenticule extraction by Scheimpflug-based dynamic tonometry*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 43(6), 803-811.
579. Chen, X., Stojanovic, A., Xu, Y., Zhou, W., Raeder, S., Enayati, S., & Utheim, T. P. (2017). *Medium-to Long-Term Results of Corneal Cross-Linking for Keratoconus Using Phototherapeutic Keratectomy for Epithelial Removal and Partial Stromal Ablation*. *Journal of Refractive Surgery*, 33(7), 488-495.
580. Ghaffari, R., Hashemi, H., & Asgari, S. (2018). *Variability of Corneal Deformation Response in Normal, Keratoconic, and Post-LASIK Cases*. *Clinical Journal of Surgery*; Vol 1; Issue 1
581. Merklinger, H. M. (1996). *Focusing the view camera*. Seaboard Printing Limited, 5.
582. Wegener, A., & Lasehunga, H. (2009). *Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: options and limitations—a review*. *Clinical & experimental ophthalmology*, 37(1), 144-154.
583. Dick, B. (2005). *Interpretation Of Scheimpflug Based Anterior Segment Imaging And Mapping*. XP002412373, Eurotimes,[Online], 6.
584. Chen, X., Stojanovic, A., Hua, Y., Eidet, J. R., Hu, D., Wang, J., & Utheim, T. P. (2014). *Reliability of corneal dynamic scheimpflug analyser measurements in virgin and post-PRK eyes*. *PLoS One*, 9(10), e109577.
585. Fu, J., Li, S. N., Wang, X. Z., Wu, G. W., Mu, D. P., Wang, J., & Wang, N. L. (2010). *Measurement of anterior chamber volume with rotating scheimpflug camera and anterior segment optical coherence tomography*. *Chinese medical journal*, 123(2), 203-207.
586. Mao, X., Savini, G., Zhuo, Z., Feng, Y., Zhang, J., Wang, Q., ... & Huang, J. (2013). *Repeatability, reproducibility, and agreement of corneal power measurements obtained with a new corneal topographer*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 39(10), 1561-1569.
587. Chen, D., & Lam, A. K. (2007). *Intrasession and intersession repeatability of the Pentacam system on posterior corneal assessment in the normal human eye*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(3), 448-454.
588. Mundial, A. M. (2009). *Declaración de Helsinki. Relaciones Internacionales*. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki>

8.- Anexos

8.1. - HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Integración de la Tomografía y la Caracterización Biomecánica corneales mediante Geometría Scheimpflug en el análisis de la Cirugía Fotoablativa”

¿Por qué hacemos este estudio?

A pesar de una probada eficacia, predictibilidad y seguridad de las técnicas quirúrgicas refractivas corneales, se observan casos con resultados no predecibles, regresiones y ectasias corneales post-operatorias. Se propone a la respuesta biomecánica como una de las principales causas. Así la biomecánica de la córnea toma importancia en este estudio para comprender la fisiopatología de las ectasias post-quirúrgicas, identificar sus factores de riesgo e intentar prevenirlas, como asimismo, su relevancia se reconoce como una variable más a considerar en el desarrollo de modelos matemáticos y algoritmos de ablación personalizados.

¿Por qué han pensado en incluirle en el estudio?

Porque cumple los criterios para someterse a cirugía refractiva corneal fotoablativa tras superar la exhaustiva exploración optométrica y oftalmológica preoperatoria, de crítica importancia para conseguir el éxito en la misma.

¿Que le pedimos que haga?

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria. No tiene que hacer nada más allá de las meras pruebas refractivas, tomográficas y biomecánicas, incluidas en el estudio preoperatorio.

¿Cómo se protegerá su intimidad?

Tanto si finaliza el estudio como si no, sus datos serán confidenciales, y se le garantiza que su nombre no saldrá en ninguna publicación o informe relativo al estudio. La información que recogemos como parte de este estudio, será compartida con otros investigadores y doctores.

Fecha	Nombre y Apellidos del participante	Firma del participante
-------	-------------------------------------	------------------------

Confirmando que he explicado al participante el carácter y el propósito del proyecto de investigación.

Firmado _____ (miembro del equipo del proyecto)

8.2.- INFORMACIÓN SOBRE RECOGIDA DE DATOS DE CARACTER PERSONAL Y MÉDICO DEL PACIENTE

Esta información sobre protección de datos se encuentra **legitimada** en virtud del Reglamento (UE) 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el consentimiento del propio interesado.

El **responsable del tratamiento** de sus datos de carácter personal es Clínica Virgen de Luján, S.L.P. En caso de tener que contactar con el representante o con el delegado de protección de datos (DPO) de la clínica podrá hacerlo a través de correo postal o electrónico en la dirección:

Innova Ocular Virgen de Luján.

Glorieta de las Cigarreras 1, esquina con Virgen de Luján. 41011. Sevilla

recepcion@clinicavirgendelujan.com

La **finalidad del tratamiento** de sus datos por parte de la clínica es:

1. La asistencia médica oftalmológica y gestión administrativa para facturación y cobro de los servicios prestados. Necesarios para la prestación del servicio solicitado.
2. La comunicación vía correo postal o electrónica de índole informativa y/o profesional sobre los servicios de asistencia médica oftalmológica.
3. El análisis de las mediciones que sean necesarias durante la consulta para posteriores estudios con fines de investigación, garantizando la **salud e integridad física y psíquica**.

Los datos personales proporcionados se conservarán de forma indefinida mientras no se solicite su supresión por parte del interesado.

Los **destinatarios** de la información facilitada y/o el resultado de su tratamiento serán:

- En caso de **paciente privado**, no se cederán datos a terceros ajenos a la clínica, salvo obligación legal.
- En caso de **paciente de compañía** de seguro sanitario, no se cederán datos a terceros ajenos a la clínica, salvo obligación legal, excepto si el tercero es su compañía de seguro, en este supuesto se cederán sus datos siempre que su compañía lo solicite formalmente. En caso de no autorizar la cesión, le informamos que es posible que su compañía no nos autorice la realización de actos médicos y estos deberán ser abonados por el paciente, sin aun así no autoriza la cesión de sus datos por favor indíquelo al personal de recepción de la clínica.

De acuerdo con lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679, usted puede **ejercitar sus derechos** de acceso, rectificación, supresión, portabilidad, limitación u oposición a sus datos, además de retirar/revocar el consentimiento prestado en este documento mediante la cumplimentación de la correspondiente instancia que podrá solicitar al delegado de protección de datos (DPO) de la clínica. Por último informarle de su **derecho a reclamar** ante la autoridad de control competente en caso de que no se hayan atendido el ejercicio de sus derechos por parte de la clínica.

He sido **informado y consiento el tratamiento de mis datos** para aquellas finalidades comunicadas en el apartado “finalidad del tratamiento”. En el caso de no consentir el uso de los datos definidos en el apartado 2, por favor indíquelo al personal de recepción de la clínica.

Y para que quede constancia, lo firmo en Sevilla, a / /

Nombre del paciente:

DNI:

Nombre del padre / tutor / representante
legal (Menores de 14 años):

DNI:

8.3.- CONSENTIMIENTO INFORMADO: CIRUGIA REFRACTIVA LASIK CON LÁSER DE FEMTOSEGUNDO

INNOVA OCULAR VIRGEN DE LUJÁN

Nombre del paciente: :

DNI/NIF: :

DECLARO:

Que el Doctor _____ me ha explicado y yo he entendido que es conveniente proceder en mi situación al tratamiento quirúrgico del defecto refractivo que padezco mediante una intervención quirúrgica denominada INTRALASER CON LÁSER DE FEMTOSEGUNDO Y LÁSER EXCIMER. El médico me ha advertido que el procedimiento requiere la administración de anestesia, sea tópica o local, con o sin sedación.

DIAGNÓSTICO:

Padecer un defecto refractivo o defecto de graduación supone ser miope, hipermetrope o astigmata. El astigmatismo, además de presentarse aislado, puede asociarse a cualquiera de los dos primeros defectos. Cualquiera de ellos produce un desenfoque de las imágenes en la retina que en un ojo normal aparecen totalmente enfocadas. La visión en estos defectos se mejora con gafas, con lentes de contacto o con intervenciones quirúrgicas. Cualquiera de estos métodos hace que las imágenes se enfoquen mejor en la retina.

OBJETIVO:

Con esta intervención pretendemos reducir la dependencia que usted presenta al uso de gafas o lentes de contacto. La palabra “eliminar” las gafas o las lentillas no la utilizamos porque pequeños defectos residuales inferiores o iguales a 0’75 dioptrías, podrían tener que seguir siendo corregidos con la utilización de gafas en determinadas ocasiones o circunstancias, ante el riesgo que conllevaría una nueva intervención para intentar disminuir ese defecto residual. El paciente debe entender que, como todo en medicina, no se trata en absoluto de algo exacto al 100%, aunque es cierto que es una técnica quirúrgica de una precisión muy elevada.

La intervención no cura la miopía, hipermetropía o astigmatismo. Sólo trata uno de los síntomas más evidentes de esas alteraciones oculares: el desenfoque de las imágenes que percibimos. Por lo cual, las alteraciones en otras partes del ojo que pueden acompañar a los defectos de refracción, permanecerán o harán aparición futura, de manera independiente a la intervención quirúrgica que se va

a realizar. Le recordamos que es posible que usted pueda necesitar alguna corrección óptica en algunos momentos de su vida actual o en el futuro.

INTERVENCIÓN Y ALTERNATIVAS:

La técnica recomendada en su caso es la denominada INTRALASER CON LÁSER DE FEMTOSEGUNDO Y LÁSER EXCIMER (queratomileusis in-situ asistida por láser). Consiste en lo siguiente: después de anestésicar el ojo con colirio anestésico y humedecer la superficie corneal con unas lágrimas artificiales, procedemos a aplicar un anillo alrededor de la córnea para fijarla. En el momento que se consigue la fijación, se nota presión sobre el ojo durante 40 segundos sin llegar a sentir dolor. Seguidamente, separamos con el LÁSER DE FEMTOSEGUNDO, una lámina de córnea de 110 micras de espesor. La utilización de éste laser en vez de usar Microqueratomo, conlleva una seguridad muy superior durante la intervención. Una vez separada la lámina corneal, actuará en la superficie expuesta de la córnea el LÁSER EXCIMER para eliminar el tejido corneal necesario y, así, reducir al mínimo posible sus dioptrías de graduación. Volveremos a colocar la fina lámina de córnea que habíamos levantado, irrigaremos con solución salina balanceada y nos aseguraremos de la correcta aposición de las dos caras de córnea. Para finalizar, se administran gotas antibióticas y antiinflamatorias. La intervención se realiza en los dos ojos con un intervalo de uno o dos minutos entre el primero y el segundo ojo (a menos que su caso precise la intervención solo en uno de sus ojos), y la duración viene ser de unos veinte minutos. El postoperatorio inmediato transcurrirá en la sala de recuperación donde el paciente permanecerá unos treinta minutos con los ojos cerrados hasta comprobar que todo transcurre con la normalidad habitual y, sólo entonces, se marchará. En algunos pacientes puede ser recomendable la administración preoperatoria de medicamentos intravenosos para conseguir una sedación superficial. La intervención no precisa ingreso.

Transcurridos unos treinta minutos desde la intervención, aparecerá una molestia ocular que suele ser soportable sin necesidad de tomar analgésicos y que es menos intensa si se mantienen los ojos cerrados durante cuatro o cinco horas. La visión no se recupera de inmediato y será borrosa durante las primeras 72 a 96 horas, durante las cuales pueden verse comprometidas la actividad laboral y la conducción. La mayoría de pacientes refieren ver mal las luces y objetos iluminados o reflectantes durante varias semanas. La visión va mejorando progresivamente durante las primeras semanas tras la operación. A partir de la segunda y tercera semanas la visión, va experimentando una mejoría lenta pero progresiva. Habitualmente, se alcanza la mejor visión (la agudeza visual que se conseguía antes de la intervención con gafas) y ésta se hace más estable alrededor de la decimosegunda semana. Los tratamientos para disminuir hipermetropía y astigmatismo tienen una convalecencia más larga y la visión puede tardar más en recuperarse, pudiendo alargarse hasta los seis meses tras la

operación. También en ellos es más frecuente la diferencia de visión entre un ojo y el otro durante varias semanas.

La mejoría en la visión puede ser más notoria en un ojo que en el otro. Esto puede ser debido a un proceso de cicatrización diferente en cada ojo, o al hecho natural de la dominancia sensorial ocular, por la que la corteza cerebral prefiere la imagen aportada por uno de los ojos sobre la que aporta el otro.

Durante este tiempo se administrará el tratamiento necesario en cada fase de la convalecencia, que irá cambiando en principios activos y en frecuencia de administración hasta que se pueda abandonar totalmente.

La alternativa no quirúrgica a esta operación es el uso de gafas o lentillas. La cirugía mediante implante de lente intraocular, sería una alternativa quirúrgica a su defecto de refracción.

RIESGOS Y COMPLICACIONES:

Como en toda intervención quirúrgica, no es posible garantizar al 100% el resultado deseado de la intervención. Aunque el desarrollo de complicaciones serias es realmente muy poco frecuente, a continuación le relatamos los problemas más importantes que se pudieran relacionar con la intervención denominada CIRUGIA REFRACTIVA INTRALASER CON LASER DE FEMTOSEGUNDO:

Durante la intervención:

Es normal notar ciertas molestias que, en muy raras ocasiones, podrían llegar a ser dolorosas.

La utilización del LÁSER DE FEMTOSEGUNDO necesario para separar la fina lámina de córnea al principio de la intervención, puede raramente producir separaciones incompletas de dicha lámina y erosiones en el epitelio corneal. Aunque muy raramente un mal funcionamiento de ese instrumental, podría llevar a tener que suspender y posponer la intervención. En publicaciones médicas internacionales no se han descrito casos de alteraciones corneales de importancia suficiente como para acarrear la pérdida de la visión.

La existencia de una hendidura palpebral reducida o de un arco superciliar prominente (ojos pequeños y hundidos) puede dificultar la intervención y hacerla más molesta para el paciente.

La anestesia utilizada es un colirio, por lo tanto, las complicaciones derivadas del mismo son mínimas, limitándose por lo general a una leve toxicidad en el epitelio corneal.

En el postoperatorio:

Dolor ocular, lagrimeo, fotofobia (molestia a la luz) y visión borrosa, son síntomas clásicos del postoperatorio que suelen ir desapareciendo progresivamente a partir de las 72-96 horas.

Alteraciones en el epitelio de la córnea que pueden retrasar la curación de la misma.

La aparición de pliegues en la lámina superficial de la córnea debido a su desplazamiento por un parpadeo más intenso de lo normal, puede requerir una nueva intervención para su recolocación. Esta complicación puede suponer una disminución leve pero permanente de la visión a pesar del tratamiento.

El crecimiento de epitelio corneal entre las carillas de las láminas de estoma corneal puede requerir tratamiento quirúrgico e incluso así dejar una disminución permanente de la visión.

Aparición de halos nocturnos o deslumbramiento en situaciones de baja iluminación durante varias semanas; menos del 1% de los pacientes operados mantienen a los 6 meses un deslumbramiento que les pueda interferir en la conducción nocturna.

Pueden aparecer casos de ojo seco (escasa producción de lágrima) que requieran el uso de colirios de lágrimas artificiales y, aunque generalmente mejoran con el tiempo, no siempre remiten en su totalidad pudiendo producir cierta sensación de sequedad o de cuerpo extraño.

La posibilidad de quedar un defecto refractivo residual tras la intervención, bien hipermetropía, astigmatismo o miopía, puede ocurrir en una proporción menor al 1% de los pacientes operados. Esto puede suponer una reintervención, si las condiciones del ojo lo permiten, para tratar de mejorar este efecto no deseado. Pero en otros casos en los que no es aconsejable otra intervención, solo el uso de gafas o lentillas podrán mejorar la visión.

Los intentos de retratamientos de defectos refractivos residuales pueden producir otra complicación más grave llamada epitelización intraestromal, de difícil tratamiento y potencialmente invalidantes en lo que a la visión respecta.

En los pacientes mayores de 40 años, operados de miopía, se puede producir un adelanto en la llegada de la presbicia o vista cansada.

La mejor visión de uno de los ojos (como lo era previamente a la cirugía) es debido a la dominancia ocular sensorial, es decir, nuestro cerebro prefiere la imagen que proporciona uno de los dos ojos sobre la que proporciona el otro ojo.

Disminución de la sensibilidad al contraste, o sea, menor capacidad visual en situaciones de baja iluminación.

La infección de la córnea durante el proceso post-quirúrgico de cicatrización es muy infrecuente. Pero la posibilidad que gérmenes resistentes a los antibióticos usados en todos los pacientes operados causen infección puede ser tan grave, que lleve a la pérdida de la visión del ojo afectado.

La medicación y los colirios utilizados en el postoperatorio no suelen producir efectos tóxicos, aunque se pudieran dar aumentos pasajeros de la tensión ocular o reacciones alérgicas o de intolerancia.

Defecto residual de graduación (hipermetropía, miopía y/o astigmatismo) que no terminen de corregirse con la intervención realizada y requieran nuevas intervenciones (y, aún así, no poderse corregir totalmente y necesitar gafas).

La gran mayoría de los riesgos y complicaciones expresados suelen mejorar e incluso desaparecer con el paso del tiempo. Sin embargo en casos excepcionales pudieran hacerse persistentes a pesar de los tratamientos, y conllevar a una merma en la visión.

Todas las complicaciones pueden no producirse en ningún ojo, en los dos o en uno sólo de ellos, independientemente de que se operen los dos ojos a la vez. Algunas de estas complicaciones pueden producir una reducción en al mejor visión graduada que el paciente tenía antes de la intervención, es decir, puede producirse una disminución de la visión no mejorable con lentes correctoras. Excepcionalmente, se podría necesitar un trasplante de córnea para recuperar una visión que probablemente sea inferior a la que el paciente tenía con su graduación antes de la intervención.

OTRAS CONSIDERACIONES:

Tendrá que llevar un tratamiento médico postoperatorio y realizar un cierto número de visitas en los primeros meses tras la intervención. En algunos raros casos de intervenciones correctamente realizadas, pueden darse la no adaptación neurológica (neuroadaptación) a la nueva situación visual, independientemente del uso o no de gafas. Esto puede conducir a tener que explantar la lente intraocular y recambiarla por otra, con el consiguiente riesgo quirúrgico.

El paciente debe entender que se le va a realizar una intervención quirúrgica y que, como tal, está sometida a imponderables que pueden desencadenar una complicación o un efecto no deseado por nadie.

Debe saber que puede haber otras lesiones en el ojo que hagan disminuir su agudeza visual y que no se solucionan con esta operación. Por lo tanto, no todos los pacientes operados de miopía o hipermetropía alcanzan la misma capacidad visual.

Otras enfermedades y alteraciones oculares podrían aparecer en el futuro y no estar relacionadas con la intervención quirúrgica a la que va a ser sometido.

La normativa de Tráfico para pacientes operados de cirugía refractiva es cambiante. Si desea información actualizada de la misma, le recomendamos que se ponga en contacto con la Dirección Territorial de Tráfico.

AUTORIZACIÓN:

He entendido y aceptado todas las explicaciones que en este documento se relatan.

Asimismo he podido preguntar cuántas dudas he tenido al respecto y se me ha respondido a todas las cuestiones que he planteado. Estoy satisfecho con la información recibida y manifiesto que entiendo que esta intervención es optativa, y que es mi deseo operarme aún sabiendo que pueden ocurrir complicaciones que hagan que el resultado final no sea el deseado tal y como precisa este documento, por lo que con mi firma autorizo voluntaria y conscientemente a la Clínica Virgen de Lujan, S.L. para que me sea practicada la intervención descrita. Asimismo autorizo al cirujano-oftalmólogo que me va a intervenir a variar el procedimiento según su criterio en el caso de imprevistos durante la cirugía, y a realizar filmaciones de la intervención siempre que vayan a ser utilizadas con fines médicos y a condición de que, en ningún, caso permitan mi identificación.

FECHA:

FIRMA DEL PACIENTE:

FIRMA DEL MÉDICO:

FIRMA DEL RESPONSABLE O AUTORIZADO:

Nombre:

D.N.I.:

8.4.- CONSENTIMIENTO INFORMADO:PRK (QUERATECTOMÍA REFRACTIVA)

INNOVA OCULAR VIRGEN DE LUJAN

Nombre del paciente:

DNI/NIF:

DECLARO

Que el Doctor _____ me ha explicado y yo he entendido que es conveniente proceder en mi situación al tratamiento quirúrgico del defecto refractivo que padezco mediante una intervención quirúrgica denominada PRK (QUERATECTOMÍA REFRACTIVA). El médico me ha advertido que el procedimiento requiere la administración de anestesia, sea tópica, local con o sin sedación.

DIAGNÓSTICO:

Padecer un defecto refractivo o defecto de graduación supone ser miope, hipermetrope o astigmata. El astigmatismo, además de presentarse aislado, puede asociarse a cualquiera de los dos primeros defectos. Cualquiera de ellos produce un desenfoque de las imágenes en la retina que en un ojo normal aparecen totalmente enfocadas. La visión en estos defectos se mejora con gafas, con lentes de contacto o con intervenciones quirúrgicas. Cualquiera de estos métodos hace que las imágenes se enfoquen mejor en la retina.

OBJETIVO:

Con esta intervención pretendemos reducir la dependencia que usted presenta al uso de gafas o lentes de contacto. La palabra “eliminar” las gafas o las lentillas no la utilizamos porque pequeños defectos residuales inferiores o iguales a 0’75 dioptrías, podrían tener que seguir siendo corregidos con la utilización de gafas en determinadas ocasiones o circunstancias, ante el riesgo que conllevaría una nueva intervención para intentar disminuir ese defecto residual. El paciente debe entender que, como todo en medicina, no se trata en absoluto de algo exacto al 100%, aunque es cierto que es una técnica quirúrgica de una precisión muy elevada.

La intervención no cura la miopía, hipermetropía o astigmatismo. Sólo trata uno de los síntomas más evidentes de esas alteraciones oculares: el desenfoque de las imágenes que percibimos. Por lo cual, las alteraciones en otras partes del ojo que pueden acompañar a los defectos de refracción, permanecerán o harán aparición futura, de manera independiente a la intervención quirúrgica que se va a realizar. Le recordamos que es posible que usted pueda necesitar alguna corrección óptica en algunos momentos de su vida actual o en el futuro.

INTERVENCIÓN Y ALTERNATIVAS:

La técnica recomendada en su caso es la denominada PRK CON LÁSER EXCIMER (queratectomía fotorrefractiva). Consiste en lo siguiente: después de la administración de un colirio anestésico sobre el ojo procedemos a aplicar un anillo sobre la córnea que ejerce cierta presión sobre ella y en el cual depositaremos una gota de alcohol al 20% estéril que nos permitirá retirar la capa más externa y anterior del ojo (epitelio corneal). Esto permite deshidratar esa capa y retirarla fácilmente y sin dolor. Seguidamente se aplica el láser Excimer sobre la córnea guiado por un sistema de seguimiento del iris durante el tiempo necesario para eliminar el tejido corneal correspondiente al número de dioptrías que se pretenden tratar.

Para finalizar se irriga la córnea con solución salina balanceada, se colocan lentes de contacto terapéuticas y se administran gotas antibióticas y antiinflamatorias. La intervención se realiza en los dos ojos con un intervalo de uno o dos minutos entre el primer y el segundo ojo (a menos que su caso precise la intervención sólo en uno de sus ojos), y la duración viene a ser de unos veinte minutos. A partir de este momento el paciente se puede marchar por su propio pie.

Transcurridos unos treinta minutos desde la intervención, aparecerá dolor durante las primeras 48-72 horas mitigable con la toma de analgésicos por vía oral. Durante este tiempo la visión será muy borrosa y comprometerá la actividad laboral normal durante al menos una semana. La mayoría de pacientes refieren ver mal las luces y objetos iluminados o reflectantes durante varias semanas. La visión va mejorando progresivamente durante las primeras semanas tras la operación. A partir de la segunda y tercera semanas la visión, va experimentando una mejoría lenta pero progresiva. Habitualmente, se alcanza la mejor visión (la agudeza visual que se conseguía antes de la intervención con gafas) y ésta se hace más estable alrededor de la decimosegunda semana. Los tratamientos para disminuir hipermetropía y astigmatismo tienen una convalecencia más larga y la visión puede tardar más en recuperarse, pudiendo alargarse hasta los seis meses tras la operación. También en ellos es más frecuente la diferencia de visión entre un ojo y el otro durante varias semanas. La mejoría en la visión puede ser más notoria en un ojo que en el otro. Esto puede ser debido a un proceso de cicatrización diferente en cada ojo, o al hecho natural de la dominancia sensorial ocular, por la que la corteza cerebral prefiere la imagen aportada por uno de los ojos sobre la que aporta el otro.

Durante este tiempo se administrará el tratamiento necesario en cada fase de la convalecencia, que irá cambiando en principios activos y en frecuencia de administración hasta que se pueda abandonar totalmente. La alternativa no quirúrgica a esta operación es el uso de gafas o lentillas.

La cirugía mediante implante de lente intraocular, sería una alternativa quirúrgica a su defecto de refracción.

RIESGOS Y COMPLICACIONES:

Como en toda cirugía, no es posible garantizar al 100% el resultado positivo de la intervención. Aunque el desarrollo de complicaciones serias es realmente muy poco frecuentes, a continuación le relatamos los problemas más importantes que se pudieran relacionar con la intervención de PRK.

Durante la intervención:

Es normal notar ciertas molestias que, en muy raras ocasiones, podrían llegar a ser dolorosas. El contacto del alcohol al 20%, utilizado para desepitelizar la córnea con los párpados y la conjuntiva, puede producir escozor y enrojecimiento.

La existencia de una hendidura palpebral reducida o de un arco superciliar prominente (ojos pequeños y hundidos), puede dificultar la intervención y hacerla más molesta para el paciente.

La anestesia utilizada es un colirio, por lo tanto las complicaciones derivadas del mismo son mínimas, limitándose por lo general a una leve toxicidad en el epitelio corneal.

En el postoperatorio:

Dolor de ojos, escozor, lagrimeo, fotofobia (molestia a la luz), y visión borrosa, son síntomas clásicos del postoperatorio que suelen desaparecer progresivamente a partir de las 72-96 horas. Alteraciones del epitelio de la córnea que pueden retrasar la curación de la misma. Exceso de cicatrización de la córnea que puede llevar a una disminución duradera de la transparencia de la misma. Inflamación intensa y duradera de la córnea que pueda llevar a una disminución de la transparencia de la misma y disminución de la visión. Aparición de halos nocturnos o deslumbramiento en situaciones de baja iluminación, pero sólo el 1% de los operados mantienen a los 6 meses un deslumbramiento que les pueda interferir en la conducción nocturna.

Pueden aparecer casos de ojo seco (escasa producción de lágrima) que requieran el uso de colirios de lágrimas artificiales y, aunque generalmente mejoran con el tiempo, no siempre remiten en su totalidad pudiendo producir sensación de sequedad o de cuerpo extraño.

La posibilidad de quedar un defecto refractivo residual tras la intervención, bien hipermetropía, astigmatismo o miopía, puede ocurrir en una proporción menor al 1% de los pacientes operados. Esto puede suponer una reintervención, si las condiciones del ojo lo permiten, para tratar de mejorar este efecto no deseado. Pero en otros casos en los que no es aconsejable otra intervención, solo el uso de gafas o lentillas podrán mejorar la visión.

En los pacientes mayores de 40 años, operados de miopía, se puede producir un adelanto en la llegada de la presbicia o vista cansada y necesitarse gafas de cerca.

La mejor visión de uno de los ojos (como lo era previamente a la cirugía) es debido a la dominancia ocular sensorial, es decir, nuestro cerebro prefiere la imagen que proporciona uno de los dos ojos sobre la que proporciona el otro ojo.

Disminución de la sensibilidad al contraste, o sea, menor capacidad visual en situaciones de baja iluminación.

Defecto residual de graduación (hipermetropía, miopía y/o astigmatismo) que no terminen de corregirse con la intervención realizada y requieran nuevas intervenciones (y, aún así, no poderse corregir totalmente y necesitar gafas).

La infección de la córnea durante el proceso post-quirúrgico de cicatrización es muy infrecuente.

Pero la posibilidad que gérmenes resistentes a los antibióticos usados en todos los pacientes operados causen infección puede ser tan grave, que lleve a la pérdida de la visión del ojo afectado.

La medicación y los colirios utilizados en el postoperatorio no suelen producir efectos tóxicos, aunque se pudieran dar aumentos pasajeros de la tensión ocular o reacciones alérgicas o de intolerancia.

La gran mayoría de los riesgos y complicaciones expresada suelen mejorar e incluso desaparecer con el paso del tiempo. Sin embargo en casos excepcionales pudieran persistir en el tiempo.

Todas las complicaciones pueden no producirse en ningún ojo, en los dos, o en uno solo de ellos independientemente de que se operen los dos ojos a la vez. Algunas de estas complicaciones pueden producir una reducción en la mejor visión graduada que el paciente tenía antes de la intervención, es decir puede producirse una disminución de la visión no mejorable con lente correctoras. Muy excepcionalmente se podría necesitar un trasplante de córnea para recuperar una visión que probablemente sea inferior a la que el paciente tenía con su graduación antes de la intervención.

OTRAS CONSIDERACIONES:

Necesitará tratamiento y revisiones en las primeras semanas. Las sensaciones que se perciben como molestias con el parpadeo pueden ser distintas en cada ojo. Las sensaciones que se perciben como dificultad visual o visión borrosa pueden ser distintas en cada ojo. El paciente debe entender que se le va a realizar una intervención quirúrgica y que, como tal, está sometida a imponderables que pueden desencadenar una complicación o un efecto no deseado por nadie.

La normativa de Tráfico para pacientes operados de cirugía refractiva es cambiante. Si desea información actualizada de la misma, le recomendamos que se ponga en contacto con la Dirección Territorial de Tráfico.

AUTORIZACIÓN:

He entendido y aceptado todas las explicaciones que en este documento se relatan. Asimismo he podido preguntar cuántas dudas he tenido al respecto, y se me ha respondido a todas las cuestiones que he planteado. Estoy satisfecho con la información recibida y manifiesto que entiendo que esta intervención es optativa, y que es mi deseo operarme aún sabiendo que pueden ocurrir complicaciones que hagan que el resultado final no sea el deseado tal y como precisa este documento, por lo que con mi firma autorizo voluntariamente a la Clínica Innova Ocular Virgen de Lujan, S.L. para que me realice esta intervención. Asimismo autorizo a mi cirujano a variar el procedimiento según su criterio en el caso de imprevistos durante la cirugía, y a realizar filmaciones de la intervención siempre que vayan a ser utilizadas con fines médicos y a condición de que en ningún caso permitan mi identificación.

FECHA:**FIRMA DEL PACIENTE:****FIRMA DEL MÉDICO:**

