

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina



**CIRUGÍA REFRACTIVA SUSTRACTIVA CORNEAL
EN LA POBLACIÓN PRÉSBITA**

Tesis Doctoral

Montserrat García González

Madrid 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

**CIRUGÍA REFRACTIVA SUSTRACTIVA CORNEAL
EN LA POBLACIÓN PRÉSBITA**

Tesis Doctoral

Montserrat García González

Director

Prof. Miguel Ángel Teus Guezala, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.

Tutor

Prof. Ignacio Jiménez-Alfaro Morote, Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

A mis padres y a Rodrigo, por su apoyo incondicional

A Miguel Teus, mi maestro

“El médico con frecuencia alivia, algunas veces cura, pero siempre debe consolar”

Hipócrates (Siglo V a.C.)

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Miguel Ángel Teus Guezala, al que quiero, respeto y tanto admiro. Por darme la oportunidad, cuando aún era residente, de empezar a trabajar a tu lado. Por todo lo que me has enseñado en estos años, por tus buenos y sabios consejos, por trasmitirme el amor por el trabajo bien hecho, y sobre todo, por contagiarme tu pasión por nuestra profesión.

A mis padres, por vuestro amor incondicional. Por todo el esfuerzo, trabajo y sacrificio que habéis hecho siempre para que yo pudiera alcanzar mis metas. Todo lo que soy os lo debo a vosotros.

A Rodrigo, por tu cariño, paciencia y comprensión. Por creer en mí, por apoyarme en mis decisiones y ayudarme a cumplir mis sueños. Por todas las horas que generosamente me has regalado para poder escribir esta tesis. Por estar siempre a mi lado y sobre todo, por hacerme tan feliz.

A mis niños, Irene y Carlos, porque vuestras sonrisas iluminan mi vida. Quiero que esta tesis os sirva de ejemplo para recordar lo que tantas veces os dice mamá: “No hay nada imposible y por eso, siempre hay que intentarlo”.

A Isa Rodríguez, Alberto Roderó y Juan Gros, por hacerme disfrutar tanto del trabajo en equipo. Por vuestra profesionalidad, amabilidad, alegría y generosidad. Por tantos buenos momentos vividos y por haber estado a mi lado cuando lo he necesitado.

Al Dr. Ignacio Jiménez-Alfaro, por su disponibilidad en todo momento. A mis compañeros de trabajo, porque es una suerte trabajar con grandes profesionales. Al Dr. Laureano Álvarez-Rementería, por ser un ejemplo de entereza y lucha. A mis familiares y amigos, porque estar siempre ahí.

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

“CIRUGÍA REFRACTIVA SUSTRACTIVA CORNEAL EN LA POBLACIÓN PRÉSBITA”

Montserrat García González

INTRODUCCIÓN

La predictibilidad de cualquier procedimiento refractivo corneal depende en gran parte de la respuesta de la córnea ante la agresión quirúrgica, respuesta que puede dividirse en dos aspectos: por un lado, la respuesta de cicatrización tisular para reparar el daño quirúrgico y por otro, la respuesta biomecánica corneal; factores ambos que van cambiando a medida que el paciente va cumpliendo años.

Múltiples estudios han demostrado que la técnica LASIK (empleando tanto el microqueratomo mecánico como el láser de femtosegundo para la creación del flap corneal) como la técnica LASEK son seguras, eficaces y predecibles para la corrección de la miopía en los pacientes jóvenes. Sin embargo, no hay suficiente evidencia científica para poder afirmar que los buenos resultados visuales del LASIK y del LASEK obtenidos en los pacientes jóvenes, son extrapolables a la población en edad de presbicia.

Algunos autores cuestionan la monovisión como método óptico para la corrección de la presbicia, por su posible influencia negativa sobre la visión binocular. Sin embargo, no hay suficiente evidencia científica para afirmar que la monovisión inducida por LASIK afecta negativamente a la agudeza visual binocular y a otros aspectos de la calidad visual como son la sensibilidad al contraste o la estereopsis.

Múltiples técnicas quirúrgicas corneales han sido propuestas para la corrección de defectos refractivos residuales tras LASIK y tras cirugía de cristalino. Sin embargo, no existe suficiente evidencia científica para decidir cuál es la técnica refractiva de elección en el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK y en la corrección de los defectos refractivos residuales tras cirugía de catarata.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de 3,826 ojos que habían sido sometidos a cirugía refractiva corneal tipo LASIK para corregir un defecto miópico,

empleando el microqueratomo mecánico o el láser de femtosegundo para la creación del flap. Para analizar la influencia de la edad en el resultado visual y refractivo de cada técnica quirúrgica (LASIK mecánico o femto-LASIK) se empleó el análisis de regresión lineal. Posteriormente, los pacientes fueron divididos en dos grupos de edad en base al nomograma edad-dependiente empleado: pacientes jóvenes (18-40 años) y pacientes mayores (mayores de 40 años). Se utilizó entonces el test *t* de Student de dos colas para datos no pareados con el fin de comparar, en cada grupo de edad, los resultados visuales y refractivos obtenidos a los 3 meses con el LASIK mecánico y el femto-LASIK.

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de 1,374 ojos sometidos a cirugía refractiva tipo LASEK con uso coadyuvante de mitomicina C (MMC). Para evaluar la influencia de la edad en el resultado visual y refractivo a los 3 meses de la cirugía, se empleó el análisis de regresión lineal. Posteriormente, los pacientes fueron divididos en dos grupos de edad en base al nomograma edad-dependiente empleado: pacientes jóvenes (18-40 años) y pacientes mayores (mayores de 40 años). Se utilizó entonces el test *t* de Student de dos colas para datos no pareados con el fin de comparar los resultados visuales y refractivos obtenidos a los 3 meses tras LASEK + MMC en los dos grupos de edad evaluados.

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de 1,096 ojos sometidos a cirugía refractiva tipo LASEK con uso intraoperatorio de MMC. Para analizar el efecto de la edad en la recuperación visual postoperatoria, los pacientes fueron divididos en dos grupos, pacientes jóvenes (18-40 años) y pacientes mayores (mayores de 40 años). Se registró la agudeza visual sin corrección (AVsc) en las revisiones programadas al día siguiente de la cirugía, a la semana, al mes y a los 3 meses y se compararon las medidas de la AVsc entre los dos grupos de edad en cada revisión postoperatoria.

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y no aleatorizado en el que se incluyeron 37 pacientes consecutivos que iban a ser sometidos a cirugía refractiva tipo LASIK mecánico bilateral y programado para inducir monovisión. A los 6 meses postoperatorios se evaluó la agudeza visual binocular tanto de lejos como de cerca, la sensibilidad al contraste y la estereopsis. Se compararon los resultados visuales obtenidos al inducir monovisión con los resultados visuales que esos mismos pacientes hubiesen obtenido si se les hubiese programado inicialmente una situación óptica de emetropía bilateral (no monovisión).

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de 457 pacientes que habían sido sometidos a cirugía LASIK mecánico bilateral asociado a monovisión. A los 6 meses de la cirugía se evaluó la incidencia total de retratamientos y se analizaron las causas de retratamiento en función de la edad.

Se comunican los resultados visuales de los diez primeros casos operados con la técnica refractiva “mini-flap” para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK.

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de 79 ojos sometidos a cirugía refractiva LASEK para corregir un defecto refractivo residual tras lensectomía, y se analizaron los resultados visuales y refractivos obtenidos a los 3 meses postoperatorios.

RESULTADOS

El análisis de regresión lineal mostró una correlación estadísticamente significativa entre la edad y el equivalente esférico residual, tanto con el LASIK mecánico como con el femto-LASIK, de tal manera que a mayor edad del paciente, mayor tendencia a la hipocorrección. Además, la eficacia del LASIK mecánico y del femto-LASIK tiende a disminuir con la edad.

El análisis de regresión lineal mostró una correlación estadísticamente significativa entre la edad y la eficacia del LASEK + MMC, de tal manera que la eficacia de esta técnica tiende a disminuir con la edad. Además, al utilizar un nomograma edad-dependiente, el LASEK + MMC mostró una tendencia a la hipercorrección del EE en los pacientes de entre 18 y 40 años, y una tendencia a la hipocorrección en los pacientes mayores de 40 años.

La AVsc en las revisiones postoperatorias al día siguiente y a la semana de la cirugía LASEK + MMC son similares en los pacientes jóvenes y mayores. Sin embargo, al mes y a los 3 meses de la cirugía, la AVsc era significativamente mejor en los pacientes jóvenes.

Los pacientes intervenidos de LASIK con monovisión inducida alcanzaban una AVsc binocular media de lejos de 1.08 ± 0.1 y una AVsc binocular media en cerca de 0.74 ± 0.1 . La sensibilidad al contraste binocular en lejos disminuía levemente, pero manteniéndose dentro de los límites normales correspondientes por edad. La estereopsis

tanto de lejos como de cerca disminuía levemente, comparado con una situación de emetropía bilateral.

La incidencia global de retratamientos tras LASIK con monovisión inducida fue del 15.7%. La tasa de retratamiento para revertir la monovisión fue del 4.4%.

La creación de un mini-flap sobre un LASIK previo es una técnica segura, eficaz y predecible para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK en los primeros diez casos realizados.

El índice de eficacia de la técnica LASEK tras cirugía de catarata fue de 0.87, el índice de seguridad fue de 0.99 y en cuanto a la predictibilidad, un 78.5% de los ojos estaban en ± 0.5 dioptrías con respecto a la emetropía.

CONCLUSIONES

La técnica LASIK, independientemente del método empleado para la creación del flap corneal (microqueratomo o láser de femtosegundo), tiene una menor predictibilidad en la población presbita. Aplicando un nomograma edad-dependiente, se objetiva una tendencia a la hipocorrección de la miopía con la edad, tanto con el LASIK mecánico como con el femto-LASIK.

La técnica LASEK con MMC es un procedimiento eficaz y seguro para la corrección de la miopía, independientemente de la edad del paciente. Aplicando un nomograma edad-dependiente, el LASEK con MMC tiene una menor predictibilidad en la población presbita.

La recuperación visual inicial tras LASEK con MMC no parece estar influenciada por la edad del paciente. Sin embargo, a partir del mes de la cirugía, la recuperación visual es mejor en los pacientes jóvenes (18-40 años).

La monovisión inducida por la técnica LASIK proporciona una muy buena agudeza visual espontánea de cerca, sin alterar significativamente la agudeza visual de lejos. La sensibilidad al contraste en situación de monovisión se encuentra dentro de los límites considerados normales en la población presbita.

La monovisión inducida por LASIK no aumenta la tasa potencial de retratamientos esperable por la edad en la población presbita. La baja tasa de reversión de la monovisión es un indicador de la buena tolerancia de este procedimiento.

La creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo sobre un LASIK previo es una técnica eficaz y segura para la corrección de la regresión refractiva tardía post-LASIK.

La técnica LASEK es una técnica eficaz, segura y predecible para la corrección de defectos refractivos residuales tras cirugía cristaliniana.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	1
1) La córnea humana.....	2
1a. Anatomía corneal y cambios morfológicos asociados al proceso de envejecimiento.....	2
1a.1. Epitelio corneal.....	2
1a.2. Capa de Bowman.....	5
1a.3. Estroma corneal.....	6
1a.4. Membrana de Descemet.....	10
1a.5. Endotelio corneal.....	11
1a.6. Inervación e irrigación corneales.....	12
1b. La biomecánica corneal y cambios biomecánicos asociados al proceso de envejecimiento.....	14
2) La cirugía refractiva.....	16
3) Cirugía refractiva sustractiva corneal.....	20
3a. Introducción a la cirugía refractiva sustractiva corneal.....	20
3b. El láser excimer.....	21
3c. Técnicas de cirugía refractiva sustractiva corneal con láser excimer.....	23
3c.1. Queratomileusis in situ con láser excimer (LASIK).....	25
3c.1a. La técnica quirúrgica LASIK.....	25
3c.1b. Respuesta cicatricial ante la agresión de la cirugía refractiva LASIK...	27
3c.1c. Efecto del LASIK sobre la biomecánica corneal.....	29

3c.1d. Resultados visuales de la técnica LASIK.....	31
3c.1e. Influencia de la edad en los resultados visuales tras LASIK.....	33
3c.1f. Complicaciones del LASIK asociadas a la edad.....	36
3c.1f.1. Ojo seco post-LASIK.....	36
3c.1f.2. Despegamiento epitelial.....	37
3c.1f.3. Ectasia post-LASIK.....	38
3c.2. Procedimientos avanzados de ablación de superficie (ASA).....	38
3c.2a. La técnica quirúrgica LASEK.....	39
3c.2b. Respuesta cicatricial ante la agresión de la ablación de superficie.....	41
3c.2c. Efecto de la ablación de superficie sobre la biomecánica corneal.....	44
3c.2d. Resultados visuales de la ablación de superficie.....	45
3c.2e. Influencia de la edad en el resultado visual tras una ablación de superficie.....	47
4) Casos particulares de cirugía refractiva corneal en la población presbita.....	49
4a. La monovisión como método para la corrección de la presbicia.....	49
4a.1. Exploración preoperatoria y selección del paciente.....	50
4a.2. Resultados visuales de la monovisión.....	51
4a.2a. Efecto de la monovisión sobre la agudeza visual binocular.....	52
4a.2b. Efecto de la monovisión sobre la sensibilidad al contraste.....	53
4a.2c. Efecto de la monovisión sobre la estereopsis.....	54
4a.3. Grado de satisfacción de los pacientes con monovisión.....	55
4b. Retratamientos tardíos en pacientes operados de LASIK en su juventud.....	56
4c. Corrección de defectos refractivos residuales tras lensectomía con implantación de una lente intraocular monofocal o multifocal.....	58
HIPÓTESIS.....	61

OBJETIVOS.....	63
MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
1) Población muestral.....	66
2) Criterios de exclusión generales.....	66
3) Examen preoperatorio.....	66
4) Técnica quirúrgica.....	67
4a. Técnica LASIK empleando el microqueratomo para la creación del flap corneal	67
4b. Técnica LASIK empleando el láser de femtosegundo para la creación del flap corneal.....	68
4c. Técnica LASEK.....	69
4d. Seguimiento postoperatorio.....	70
5) Datos generales de análisis estadístico.....	70
6) Criterios de inclusión, seguimiento y análisis estadístico específicos de cada estudio.....	71
6a. Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos tras LASIK: microqueratomo versus láser de femtosegundo.....	71
6b. Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos de la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C.....	72
6c. Influencia de la edad en la recuperación visual postoperatoria tras la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C.....	73
6d. Resultados visuales de la monovisión inducida por LASIK en pacientes afectados de miopía y presbicia.....	73
6e. Incidencia de retratamientos en pacientes intervenidos de LASIK con monovisión inducida.....	76
6f. Creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK.....	76

6g. LASEK para el tratamiento de la refracción residual tras lensectomía.....	78
RESULTADOS.....	79
1) Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos tras LASIK: microqueratomo versus láser de femtosegundo.....	80
2) Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos de la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C.....	90
3) Influencia de la edad en la recuperación visual postoperatoria tras la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C.....	95
4) Resultados visuales de la monovisión inducida por LASIK en pacientes afectados de miopía y presbicia.....	98
5) Incidencia de retratamientos en pacientes intervenidos de LASIK con monovisión inducida.....	103
6) Creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK.....	105
7) LASEK para el tratamiento de la refracción residual tras lensectomía.....	108
DISCUSIÓN.....	110
1) Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos tras LASIK: microqueratomo versus láser de femtosegundo.....	111
2) Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos de la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C.....	115
3) Influencia de la edad en la recuperación visual postoperatoria tras la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C.....	118
4) Resultados visuales de la monovisión inducida por LASIK en pacientes afectados de miopía y presbicia.....	120
5) Incidencia de retratamientos en pacientes intervenidos de LASIK con monovisión inducida.....	125

6) Creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK.....	128
7) LASEK para el tratamiento de la refracción residual tras lensectomía.....	132
CONCLUSIONES.....	135
BIBLIOGRAFÍA.....	137

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

INTRODUCCIÓN

Fig. 1. LASIK: Colocación del anillo de succión.....	26
Fig. 2. LASIK: Ensamblaje del cabezal del microqueratomo con el anillo de succión.....	26
Fig. 3. LASIK: Levantando el flap corneal para dejar expuesto el estroma corneal para la ablación.....	27
Fig. 4. LASIK: Recolocación del flap estromal con la cánula de irrigación.....	27
Fig. 5. Imagen obtenida con una OCT de segmento anterior donde se objetiva la morfología meniscada del flap creado con un microqueratomo mecánico.....	30
Fig. 6. Imagen obtenida con una OCT de segmento anterior donde se visualiza la morfología planar del flap creado con un láser de femtosegundo.....	31
Fig. 7. LASEK: Se centra el marcador en la pupila y se rellena con una dilución de alcohol al 20%, que queda en contacto con el epitelio.....	40
Fig. 8. LASEK: La mayor parte del alcohol se retira con una hemosteta para evitar contacto con el resto de la superficie ocular, y el resto se elimina con abundante BSS.....	40
Fig. 9. LASEK: Una cuchilla tipo Crescent permite levantar el epitelio desde el borde delimitado.....	40
Fig. 10. LASEK: El epitelio se separa fácilmente de la capa de Bowman con una cuchilla tipo Crescent o con una hemosteta seca.....	40
Fig. 11. LASEK: El flap epitelial queda replegado, unido a la córnea por una bisagra a las 12h.....	40
Fig. 12. LASEK: Se seca con hemosteta la capa de Bowman expuesta antes de realizar la ablación con el láser excimer.....	40
Fig. 13. LASEK: La ablación con láser se lleva a cabo sobre la capa de Bowman y el estroma anterior.....	41
Fig. 14. LASEK: El lecho estromal ya ablacionado se irriga con abundante BSS.....	41

Fig. 15. LASEK: Con la misma cánula de irrigación se recoloca el flap epitelial para que cubra el área ablacionada.....	41
--	----

MATERIAL Y MÉTODOS

Fig. 16. Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior preoperatoria de la córnea. La interfase del flap se identifica con facilidad, por lo que es posible determinar el espesor del flap original.....	77
--	----

RESULTADOS

1) Influencia de la edad en el resultado visual y refractivo tras LASIK: microqueratomo versus láser de femtosegundo

Tabla 1. Datos preoperatorios de los 3,071 ojos de pacientes de edades comprendidas entre 18 y 40 años intervenidos de LASIK.....	80
Tabla 2. Datos preoperatorios de los 755 ojos de pacientes mayores de 40 años intervenidos de LASIK.....	81
Fig. 17. Correlación entre la edad y el equivalente esférico residual obtenido tras LASIK mecánico.....	82
Fig. 18. Correlación entre la edad y el equivalente esférico residual obtenido tras femto-LASIK.....	82
Fig. 19. Correlación entre la edad y la eficacia del LASIK mecánico para la corrección de la miopía.....	83
Fig. 20. Correlación entre la edad y la eficacia del femto-LASIK para la corrección de la miopía.....	84
Fig. 21. Predictibilidad ($\pm 0.5D$) del LASIK mecánico y femto-LASIK en los pacientes jóvenes (18-40 años) y mayores (> 40 años).....	85
Fig. 22. Predictibilidad ($\pm 1D$) del LASIK mecánico y femto-LASIK en los pacientes jóvenes (18-40 años) y mayores (> 40 años).....	86

Tabla 3. Resultados visuales y refractivos a los 3 meses postoperatorios tras LASIK mecánico y femto-LASIK en los 3,701 ojos de pacientes de entre 18 y 40 años.....	87
Fig. 23. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección tras LASIK en pacientes de entre 18 y 40 años de edad.....	88
Tabla 4. Resultados visuales y refractivos a los 3 meses postoperatorios tras LASIK mecánico y femto-LASIK en los 755 ojos de pacientes mayores de 40 años.....	89
Fig. 24. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección tras LASIK en pacientes mayores de 40 años.....	90

2) Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos de la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C

Tabla 5. Datos preoperatorios de los 1,374 ojos tratados con LASEK + MMC divididos en dos grupos de edad en base al nomograma edad-dependiente aplicado.....	91
Fig. 25. Correlación entre la edad y la eficacia del LASEK con MMC para la corrección de la miopía.....	92
Tabla 6. Resultados visuales y refractivos a los 3 meses tras LASEK + MMC en los 2 grupos de edad evaluados.....	93
Fig. 26. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección a los 3 meses tras LASEK + MMC en los 2 grupos de edad evaluados.....	94
Fig. 27. Equivalente esférico postoperatorio a los 3 meses tras cirugía refractiva LASEK con MMC en los 2 grupos de edad evaluados.....	95

3) Influencia de la edad en la recuperación visual postoperatoria tras la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C

Tabla 7. Datos preoperatorios de los 1,096 ojos con AVcc preoperatoria de 1.0 que fueron sometidos a cirugía refractiva LASEK con MMC.....	96
---	----

Fig. 28. Evolución de la agudeza visual sin corrección postoperatoria.....	97
---	----

4) Resultados visuales de la monovisión inducida por LASIK en pacientes miopes y presbitas

Fig. 29. Agudeza visual binocular de lejos que se alcanza en una situación de monovisión inducida por LASIK, y comparación con la mejor agudeza visual corregida para lejos en los 2 ojos.....	99
---	----

Fig. 30. Agudeza visual binocular de cerca que proporciona la monovisión inducida por LASIK.....	99
---	----

Tabla 8. Comparación en términos de agudeza visual binocular entre monovisión, MAVC de lejos y MAVC de cerca.....	100
--	-----

Fig. 31. Sensibilidad al contraste binocular de lejos en pacientes con monovisión inducida por LASIK.....	101
--	-----

Tabla 9. Fusión sensorial binocular y estereopsis en visión de lejos: comparación entre monovisión y emetropía bilateral.....	102
--	-----

Tabla 10. Supresión y estereopsis en visión de cerca. Comparación entre monovisión y la corrección total de la presbicia.....	102
--	-----

5) Incidencia de retratamientos en pacientes intervenidos de LASIK con monovisión inducida

Fig. 32. Distribución de las causas de retratamiento tras monovisión inducida por LASIK	104
--	-----

Fig. 33. Distribución de las causas de retratamiento tras monovisión inducida por LASIK en los diferentes grupos de edad.....	105
--	-----

6) Creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK

Tabla 11. Refracción preoperatoria y postoperatoria de los 10 ojos tratados con la técnica “mini-flap” para corregir una regresión refractiva tardía post-LASIK.....	106
---	-----

Fig. 34. Imagen biomicroscópica 1 semana después de la creación del mini-flap con el láser de femtosegundo..... 107

Fig. 35. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de alta resolución tras la creación de un mini-flap para el tratamiento de una regresión refractiva tardía post-LASIK.. 107

7) LASEK para el tratamiento de la refracción residual tras lensectomía

Tabla 12. Resultados visuales y refractivos de los 79 ojos a los 3 meses de la cirugía refractiva LASEK tras lensectomía con implante de lente intraocular monofocal o multifocal..... 109

Fig. 36. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección a los 3 meses de la cirugía refractiva LASEK tras lensectomía..... 109

ABREVIATURAS

ALK	Queratectomía automatizada lamelar (<i>Automated Lamellar Keratectomy</i>)
ASA	Procedimientos avanzados de ablación de superficie (<i>Advanced Surface Ablation</i>)
AV	Agudeza visual
AVcc	Agudeza visual con su mejor corrección en gafa
AVsc	Agudeza visual sin corrección
BSS	Solución salina balanceada (<i>Balanced Saline Solution</i>)
DLK	Queratitis lamelar difusa (<i>Diffuse lamellar keratitis</i>)
D	Dioptrías
FRC	Factor de resistencia corneal
EE	Equivalente esférico
GCC	Grosor corneal central
HC	Histéresis corneal
LASEK	Queratectomía subepitelial asistida por láser excimer (<i>Laser-assisted subepithelial keratectomy</i>)
LASIK	Queratomileusis in situ con láser excimer (<i>Laser in Situ Keratomileusis</i>)
LC	Lente de contacto
LIO	Lente intraocular
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
MMC	Mitomicina C
OCT	Tomografía de coherencia óptica (<i>Optical Coherence Tomography</i>)
ORA	Analizador de respuesta ocular (<i>Ocular Response Analyzer</i>)
PRK	Queratectomía fotorrefractiva (<i>PhotoRefractive Keratectomy</i>)
PTK	Queratectomía fototerapéutica (<i>PhotoTherapeutic Keratectomy</i>)
SC	Sensibilidad al contraste
TGF	Factor transformante de crecimiento (<i>Transforming growth factor</i>)

INTRODUCCIÓN

1) La córnea humana

1a. Anatomía corneal y cambios morfológicos asociados al proceso de envejecimiento

La córnea es la estructura transparente que ocupa la porción anterior del globo ocular. Tiene forma convexa, ovalada (con un diámetro horizontal medio de 11-12 mm y un diámetro vertical medio de 9-11 mm) y *prolata* (ya que su curvatura en la zona central es mayor que en la zona periférica) ¹. El grosor corneal central (GCC) medio es de 535 μm en la raza blanca ², grosor que aumenta progresivamente hacia la periferia donde alcanza las 700 μm de espesor. El GCC medio en la población española ³ es de 548 μm . La cara anterior de la córnea está recubierta por la película lagrimal y la cara posterior está en contacto con el humor acuoso. Además de su función como barrera anatómica, la córnea tiene una clara función óptico-refractiva. De hecho, la superficie anterior de la córnea, en concreto la interfase aire-película lagrimal, es la responsable del 60 al 70% del poder dióptrico del ojo; el resto lo determina fundamentalmente el cristalino ⁴.

Gracias a los estudios *ex vivo* con microscopía electrónica y principalmente a los estudios *in vivo* con microscopía confocal, hemos podido conocer de una manera más precisa la anatomía corneal humana y los cambios morfológicos que aparecen con el paso de los años en las diferentes capas de la córnea.

Histológicamente, la córnea humana se compone de 5 capas, 3 de ellas celulares (epitelio, estroma y endotelio) y 2 interfases (capa de Bowman y membrana de Descemet).

1a.1 Epitelio corneal

La primera capa corneal, relacionada íntimamente con la película lagrimal, es el epitelio. El epitelio corneal es un epitelio escamoso estratificado y no queratinizado, cuyo espesor es de unas 40-50 μm en la córnea central ¹, espesor que aumenta progresivamente del centro a la periferia corneal ⁵.

El epitelio corneal está compuesto por tres tipos celulares: las células escamosas o superficiales, las células alares o intermedias y las células basales. Las células

escamosas o superficiales se disponen en dos capas; son células planas, de aspecto hexagonal, que están unidas fuertemente entre sí mediante desmosomas, formando una barrera anatómica al paso de sustancias y agentes externos al espacio intercelular. Las células superficiales presentan numerosos *microvilli* y glicoproteínas en su cara superficial, gracias a los cuales la capa mucínica de la película lagrimal se adhiere a la córnea. Las células alares o intermedias se disponen en dos o tres capas; son células poligonales que presentan abundantes interdigitaciones y desmosomas entre ellas, lo que le proporciona una gran estabilidad mecánica al epitelio. El núcleo de la célula alar tiene forma ovoidea, se dispone paralelo a la superficie y característicamente es hiperreflectante cuando se visualiza con microscopía confocal ⁶. Las células basales se disponen en una única capa de unas 20 μm de altura ¹ y se mantienen unidas entre sí mediante *uniones gap* y *zonulae adherens*; tienen también forma poligonal, su cara superficial es redondeada y su cara basal está adherida fuertemente a la lámina basal subyacente mediante hemidesmosomas. El núcleo de la célula basal es ovoideo, se dispone perpendicular a la superficie y es hiporreflectante cuando se visualiza con el microscopio confocal ⁶. Las células basales son mitóticamente activas y proceden de las células madre pluripotenciales o *stem cells* ^{7,8} ubicadas en el epitelio basal limbar.

El recambio celular del epitelio corneal es constante y se estima que cada célula epitelial se recambia en unos siete días. Para explicar este proceso, Thoft y Friend ⁹ postularon la hipótesis X-Y-Z, según la cual el recambio celular epitelial se produce por un triple mecanismo: primero, las *stem cells* limbares dan lugar a células amplificadoras transitorias (células con capacidad limitada de división) y éstas a células basales completamente diferenciadas que migran centrípetamente sobre la superficie corneal; posteriormente, las células basales proliferan dando lugar a las células alares que se deslizan hacia la superficie corneal donde finalmente se produce la descamación de las células superficiales. En este proceso se estima que la película lagrimal juega un papel primordial, ya que aporta factores de crecimiento que son imprescindibles para el mantenimiento, proliferación y reparación epiteliales ¹⁰.

Además, entre las células epiteliales basales se pueden encontrar linfocitos y células de Langerhans, presentadoras de antígenos. La densidad de las células de Langerhans es mayor en la periferia (98 ± 8 células/ mm^2) que en el centro de la córnea (34 ± 3 células/ mm^2), y gracias a la microscopía confocal podemos visualizarlas en sus

diferentes estadios de madurez, bien como células anchas con múltiples prolongaciones dendríticas o bien como células más pequeñas sin dendritas ¹¹.

Por último, bajo la capa de células epiteliales basales y producida por ellas se encuentra la lámina basal o membrana basal. Los estudios con microscopía electrónica han demostrado que la membrana basal está formada por una zona clara anterior, la *lámina lúcida*, de unos 23 nm de espesor y una zona oscura posterior denominada *lámina densa*, de unos 48 nm de grosor. La membrana basal contiene colágeno tipo IV, fibronectina, laminina, fibrina y antígeno penfigoide ampoloso ¹² y está atravesada por *fibrillas de anclaje*, que junto con los hemidesmosomas presentes en la cara basal de las células epiteliales basales, permiten la adherencia del epitelio al estroma corneal.

Varios estudios han evaluado específicamente los cambios que se producen en el epitelio corneal con el envejecimiento ¹³⁻¹⁹, demostrando que los cambios epiteliales que aparecen con la edad se observan únicamente a nivel del limbo esclerocorneal, pero no en la córnea central. Así, el número de empalizadas de Vogt, lugar anatómico donde se localizan las células madre limbares, disminuye progresivamente a partir de los 40 años ¹³ y se postula que este proceso degenerativo podría tener un efecto negativo sobre la supervivencia de las *stem cells* limbares. De hecho, un dato indirecto que confirmaría esta hipótesis es que la densidad media de las células epiteliales basales a nivel limbar también disminuye de manera significativa con la edad ^{13,14,19}, a la vez que se produce un aumento significativo en el diámetro y área de estas células.

Sin embargo, estos cambios involutivos a nivel limbar no parecen tener una repercusión importante en la integridad del epitelio corneal central. De hecho, estudios realizados con tomografía de coherencia óptica (OCT) de segmento anterior han demostrado que si bien el espesor del epitelio corneal limbar disminuye significativamente con la edad, el espesor del epitelio corneal central se mantiene estable a lo largo de la vida ¹⁸. Asimismo, estudios con microscopía confocal han demostrado que no se producen cambios significativos edad-dependientes en la densidad, diámetro y área de las células epiteliales basales ^{14-17,19} de la córnea central. En cuanto a la densidad de células epiteliales superficiales, los resultados son más contradictorios; si bien Niederer y colaboradores ¹⁶ y Zheng y colaboradores ¹⁹ no encuentran cambios significativos con la edad, Gambato y colaboradores ¹⁷ han descrito que el diámetro medio de las células epiteliales superficiales en la córnea central aumenta significativamente con la edad, a razón de 0.05 μm por año.

La membrana basal epitelial también sufre cambios estructurales con el envejecimiento. Alvarado y colaboradores²⁰ evaluaron mediante microscopía electrónica *ex vivo* 45 córneas sanas de pacientes de diferentes edades y encontraron que el grosor de la membrana basal epitelial aumenta progresivamente a lo largo de toda la vida, a razón de 3,04 nm al año. Además, la morfología de la membrana basal epitelial también cambia con la edad. Hasta los 20 años de edad la membrana basal es estructuralmente “unilaminar”, es decir, presenta un grosor homogéneo, existiendo además una clara demarcación entre la lámina lúcida y la lámina densa. Sin embargo, a partir de los 45 años de edad la membrana basal adquiere una morfología denominada “multilaminar”, ya que en ella se pueden distinguir múltiples capas de lámina densa, separadas entre sí por espacios electron-lúcidos. Mientras, en los pacientes de edades comprendidas entre los 20 y 45 años de edad, los autores encuentran membranas “mixtas”, ya que entre las zonas de membrana basal unilaminar aparecen áreas focales de membrana multilaminar. Basándose en estos hallazgos histológicos, los autores postulan que el engrosamiento progresivo de la membrana basal epitelial asociado a la edad se debe a dos procesos diferentes: desde el desarrollo prenatal hasta los 20 años de edad se produce un depósito continuo de membrana basal, manteniendo ésta su aspecto de membrana unilaminar, mientras que a partir de esa edad se produce un fenómeno de reduplicación de membrana, lo que da lugar a las membranas multilaminares. Este proceso de reduplicación de membrana parece estar inducido tanto por el daño y la muerte de las células epiteliales como por el deterioro primario de la membrana basal epitelial.

1a.2. Capa de Bowman

Bajo la membrana basal epitelial se encuentra la capa de Bowman. La capa de Bowman es una capa acelular de unas 10-15 μm de espesor⁵, compuesta principalmente por fibras estriadas de colágeno tipo I, dispuestas al azar dentro de una matriz amorfa²¹. Además la cara más superficial de la capa de Bowman, denominada *lámina reticular*, es atravesada por las fibrillas de anclaje, que procedentes de la lámina densa de la membrana basal, permiten la adhesión de las células basales epiteliales al estroma corneal. Dichas fibrillas de anclaje están compuestas por colágeno de tipo VII, se disponen de manera vertical y finalizan en las denominadas *placas de anclaje*, compuestas por colágeno de tipo IV y VII²². Si bien el límite anterior de la capa de Bowman está bien definido bajo la lámina densa de la membrana basal y es relativamente liso, el límite posterior está peor

definido, ya que las fibras de colágeno de la capa de Bowman se entremezclan con las del estroma, lo que explica la notable cohesión existente entre la capa de Bowman y el estroma corneal.

La capa de Bowman se visualiza con el microscopio confocal como una estructura acelular hiperreflectante en la que se pueden identificar las fibras nerviosas que constituyen el plexo nervioso sub-basal ²³.

La capa de Bowman se va adelgazando progresivamente con la edad, a razón de 0.06 μm al año, de tal manera que se estima que dicha capa pierde un tercio de su espesor total entre los 20 y los 80 años de edad ²⁴. Además, a medida que se produce la reduplicación de la membrana basal epitelial (fenómeno que se empieza a observar a partir de los 20 años de edad, pero que se generaliza a partir de los 45 años), Alvarado y colaboradores ²⁰ observaron que también se produce una progresiva y clara separación entre la membrana basal epitelial y la capa de Bowman. Este hallazgo histológico se explica porque con el envejecimiento las fibrillas de anclaje van perdiendo su función de sujeción, debido por un lado al propio deterioro y rotura de las fibrillas con la edad, y por otro a que éstas no son capaces de sujetar una membrana basal que se ha ido engrosando progresivamente con los años.

1a.3. Estroma corneal

Bajo la capa de Bowman se encuentra el estroma. El estroma corneal, que constituye aproximadamente el 80-85% del grosor corneal, es un tejido conectivo denso formado por fibras de colágeno principalmente y por la matriz extracelular, dentro de la cual se distribuyen las células del estroma denominadas queratocitos.

Las fibras de colágeno se compactan formando fibrillas y éstas a su vez se agrupan en capas o *lamelas*. El estroma corneal consta de unas 200-250 lamelas que se extienden sin solución de continuidad hasta contactar con las fibrillas esclerales en el limbo. Las lamelas corneales se encuentran altamente interrelacionadas entre sí; en las capas más anteriores de la córnea las lamelas se disponen de forma oblicua a la superficie corneal, se entrecruzan densamente entre sí y muchas de ellas se insertan en la capa de Bowman; sin embargo, las lamelas que constituyen los dos tercios posteriores del estroma se ordenan ortogonalmente con un recorrido limbo a limbo, disponiéndose paralelas a la

superficie corneal²⁵⁻²⁷. Por esta diferente disposición e interrelación de las lamelas, se considera que el estroma anterior presenta más resistencia biomecánica que el posterior y es considerado el responsable del mantenimiento de la curvatura corneal normal, especialmente las 100-120 μm más anteriores²⁵⁻²⁷. Además, si bien las lamelas centrales tienden a seguir una disposición ortogonal, las lamelas periféricas están más desorganizadas y algunas transcurren incluso paralelas al limbo, aunque sin llegar a formar un anillo²⁸.

Aunque el componente principal de las fibrillas de colágeno es el colágeno tipo I también se han detectado en el estroma corneal colágenos de tipo III, V y VI²⁹. Los dos primeros se asocian a las fibrillas de colágeno y su función sería la del control del diámetro y uniformidad de las mismas; el colágeno tipo VI se asocia a la matriz interfibrilar.

La matriz extracelular que rodea a las fibrillas de colágeno está compuesta principalmente por *proteoglicanos*, es decir, núcleos protéicos distintos del colágeno a los que se unen covalentemente cadenas laterales de glicosaminoglicanos. Los proteoglicanos son los responsables de mantener las distancias constantes entre las fibrillas de colágeno, así como de proporcionar la gran hidrofilia de este tejido. El queratán-sulfato es el glicosaminoglicano más abundante en el estroma corneal y predomina en las regiones posteriores y centrales, mientras que el dermatán-sulfato, segundo en abundancia, lo hace en las regiones anteriores y en la periferia (así como en la esclera)²⁹. Ambos se ligan a las fibrillas de colágeno; además, el queratán-sulfato es más hidrofílico que el dermatán-sulfato, lo que explicaría la diferente dinámica de hidratación corneal en función de la profundidad estromal³⁰. En cantidades menores se encuentran la condroitina (en el centro), condroitín-sulfato (en la periferia y limbo), y ácido hialurónico, no ligados a las fibrillas de colágeno.

El queratocito es la célula que predomina en el estroma corneal, y se dispone sobre todo en los espacios interlamelares. Son células grandes, planas, con un cuerpo celular estrellado, núcleo grande hiperreflectante y citoplasma escaso; además emiten finos procesos que les permiten comunicarse. La densidad queratocitaria es máxima inmediatamente bajo la capa de Bowman (hasta 800 células/ mm^2) y disminuye progresivamente a medida que nos adentramos en el estroma (hasta un mínimo de 65 células/ mm^2)^{31,32}. Sin embargo, según lo descrito por Berlau y colaboradores³³, la densidad queratocitaria volvería a aumentar nuevamente justo antes de visualizarse la

membrana de Descemet, aunque sin llegar a alcanzar los valores de la población queratocitaria subepitelial.

Los queratocitos son los responsables de la remodelación del estroma, y en los compartimentos extracelulares de sus procesos pueden verse extremos de fibrillas de colágeno en fase de síntesis. Cuando se produce una agresión a la córnea inicialmente se desencadena una apoptosis de queratocitos ²⁵ seguida de una migración y proliferación de los queratocitos circundantes para repoblar la zona ³⁴ y una diferenciación de éstos hacia miofibroblastos ²⁵, que se caracterizan en el examen con microscopio confocal por provocar una mayor dispersión de la luz así como por tener un aumento de reflectividad en su núcleo, su cuerpo celular y sus prolongaciones ³⁵⁻³⁷. Al mismo tiempo, estos miofibroblastos segregan colágeno y matriz extracelular nuevos, dando lugar a un tejido más desorganizado y denso ³⁵, que contribuye a disminuir la transparencia corneal ³⁵⁻³⁷.

En el estroma normal, además de los queratocitos encontramos una pequeña cantidad de leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y macrófagos, que se localizan también entre las lamelas estromales. Por último, en el estroma anterior y medio es posible visualizar fibras nerviosas procedentes del plexo corneal profundo. Estas fibras nerviosas, más gruesas que las del plexo nervioso sub-basal, aparecen habitualmente aisladas, viéndose en ocasiones sus bifurcaciones en forma de Y; suelen medir entre 8 y 20 μm y suelen estar ausentes en el estroma profundo ³⁸.

Durante el proceso de envejecimiento aparecen también varios cambios en el estroma corneal. Se estima que la densidad queratocitaria global disminuye a razón de un 0.45% al año ^{17,39}. Sin embargo, parece que dicha reducción queratocitaria edad-dependiente no se produce de una forma homogénea a lo largo de todo el espesor estromal. Berlau y colaboradores ³³ analizaron con microscopía confocal *in vivo* los cambios que se producen con la edad en la densidad celular en distintos espesores estromales y encontraron que se produce una reducción queratocitaria significativamente mayor en las capas estromales sub-epitelial y sub-endotelial, es decir, en las situadas bajo la capa de Bowman y sobre la membrana de Descemet, que son precisamente las zonas en las que la densidad queratocitaria es mayor en el adulto joven. Estos hallazgos serían corroborados posteriormente por Niederer y colaboradores ¹⁶, quienes además estimaron que la densidad queratocitaria se reduce cada año un 0.9% en el estroma anterior, un 0.3% en el estroma medio y un 0.3% en el estroma posterior, si bien no analizaron los cambios en la densidad queratocitaria sub-endotelial. El significado de la más rápida reducción de

la densidad queratocitaria en el estroma anterior no está clara, pero se postula que podría estar relacionada con una reducción de la actividad metabólica estromal con la edad, una redistribución de las subpoblaciones de queratocitos, una pérdida real de queratocitos o incluso un artefacto óptico ¹⁶.

Por otro lado, Pacella y colaboradores ⁴⁰ han descrito un aumento significativo en la cantidad de glicosaminoglicanos que componen la matriz extracelular del estroma corneal con la edad. Así, las cantidades de condroitina, dermatán-sulfato y queratán-sulfato aumentan en un 30-40%, el heparán-sulfato aumenta en un 80%, y sólo la cantidad de ácido hialurónico disminuye significativamente con la edad.

Asimismo, los estudios *ex vivo* de dispersión de rayos X en córneas humanas *postmortem* han aportado gran información acerca de los cambios que se producen con el envejecimiento en las fibrillas de colágeno presentes en el estroma corneal. Así, Daxer y colaboradores ⁴¹ encontraron que con el paso de los años se produce un aumento significativo en la longitud y grosor de las fibrillas de colágeno, así como un aumento no significativo de los espacios de Bragg, espacios localizados entre las moléculas de colágeno que conforman las fibrillas. Estos autores postularon que el aumento del grosor de las fibrillas con la edad se produciría fundamentalmente por un depósito continuo de moléculas adicionales de colágeno en las mismas ⁴¹. A su vez, Malik ⁴² demostró que la expansión de los espacios de Bragg intermoleculares durante el proceso de envejecimiento está inducida por la glicosilación del colágeno, fenómeno que a su vez induce un *cross-linking* o entrecruzamiento mayor entre las moléculas de colágeno. Adicionalmente, modificaciones en el gradiente osmótico dentro y fuera de las fibrillas, resultado de los cambios en el contenido de proteoglicanos de la matriz interfibrilar con la edad ^{40,42}, también podrían contribuir a esta expansión intermolecular dentro de las fibrillas. Por último, la elongación de las fibrillas de colágeno con la edad se produce por un cierto desenrollamiento de las moléculas de colágeno (que se disponen de forma helicoidal ⁴³), como consecuencia de la expansión del espacio intermolecular inducida por la glicosilación del colágeno.

Aunque según Daxer y colaboradores ⁴¹ estos cambios involutivos en la morfología y composición de las fibrillas de colágeno estromales no se asocian con variaciones significativas en el estado de hidratación estromal, otros autores ^{44,45} describen que el contenido de agua en la córnea parece disminuir con la edad. Por otro lado, el aumento longitudinal y transversal de las fibrillas y el mayor entrecruzamiento

de las moléculas de colágeno parecen ser los responsables de los cambios que se objetivan en la biomecánica corneal con la edad, tal y como describiremos más adelante.

1a.4 Membrana de Descemet

Situada bajo el estroma corneal se encuentra la membrana de Descemet. La membrana de Descemet es una lámina basal de unas 10 μm de espesor producida por el endotelio corneal. Mediante microscopía electrónica se pueden distinguir en ella 3 capas: una muy fina y sin bandas, adyacente a la matriz del estroma corneal, la capa anterior con bandas (correspondiente a la porción fetal), y la capa posterior sin bandas (que se desarrolla tras el nacimiento).

La primera capa de la membrana de Descemet, de aspecto fibrinogranular (sin bandas), está compuesta por colágenos de tipo V y VI. Además, en la cara estromal hay una zona de fibras de colágeno orientadas al azar, algunas de las cuales penetran mínimamente en esta capa, lo que explica la facilidad con la que la membrana de Descemet puede disecarse del estroma suprayacente.

La capa anterior con bandas debe tal apariencia a una serie de redes triangulares bidimensionales dispuestas como hojas perfectamente alineadas, de forma que los nodos en los vértices de los triángulos, densamente teñidos, aparecen al corte como bandas. El principal componente es el colágeno tipo IV, aunque también se ha detectado el de tipo VIII.

La capa posterior sin bandas se desarrolla después del nacimiento, tiene un aspecto amorfo o fibrinogranular y se compone de colágenos tipo III y IV, si bien se han observado entre ésta y el endotelio unos filamentos estriados de colágeno tipo V. Cuando la célula endotelial es estimulada por un proceso inflamatorio o traumático, se produce un exceso de lámina basal anormal (que también contiene colágeno tipo I), dando lugar a un engrosamiento de la membrana de Descemet ⁴⁶.

La membrana de Descemet, visible con dificultad con el microscopio confocal, es una estructura acelular de moderada reflectividad ⁶ al igual que la capa de Bowman, pero a diferencia de ésta, carece de plexo nervioso.

Recientemente, se ha descrito además la posible existencia de una capa predescemética, denominada capa de Dua ⁴⁷, de unas 10 μm de espesor, compuesta por

5-8 lamelas de colágeno dispuestas de forma ortogonal y oblicua, y carente de queratocitos. Su posible influencia sobre la biomecánica corneal es desconocida.

La membrana de Descemet se engruesa de forma progresiva con la edad ⁴⁸ estimándose que duplica su espesor cada 40 años²⁰. Este engrosamiento de la membrana de Descemet se produce como consecuencia del aumento progresivo de su capa posterior sin bandas, tal y como se ha objetivado en modelos animales ⁴⁹. Además también se ha visto que la composición de la membrana de Descemet y la distribución de sus componentes, especialmente de las isoformas del colágeno tipo IV, también van variando a lo largo de la vida ⁵⁰.

1a.5 Endotelio corneal

Por último, bajo la membrana de Descemet se encuentra el endotelio. El endotelio corneal está constituido por una única capa de células planas hexagonales que recubren la cara posterior de la córnea. La cara basal (en contacto con la membrana de Descemet) es relativamente lisa mientras que la cara apical (en contacto con el humor acuoso) presenta algunas microvellosidades y es frecuente ver en ella un cilio único, relacionado con la posición intracelular del centriolo, y de función desconocida ⁴⁶. Existe además una complicada interdigitación de las paredes laterales de las células endoteliales adyacentes y múltiples complejos de unión (formados por *zonulae occludens*, uniones gap y desmosomas) ⁴⁶, lo que limita algo el paso de líquidos. Sin embargo las uniones intercelulares a nivel apical no son tan estrechas, por lo que por ahí pueden pasar líquidos y moléculas. Además en las membranas laterales existe una alta densidad de bombas Na⁺-K⁺ ATP-asa, encargadas de mantener la transparencia y regular la hidratación corneales.

Las células endoteliales se ven con el microscopio confocal como una monocapa de células hexagonales homogéneamente hiperreflectantes, de bordes hiporreflectantes y sin núcleo visible por ausencia de reflectividad ⁶.

La población endotelial es la estirpe celular corneal con menor actividad proliferativa, aunque algunos estudios en laboratorio demuestran que estas células mantienen capacidad mitótica ⁵¹. Las células endoteliales *in vivo* se encuentran detenidas en la fase G1 del ciclo celular por un mecanismo de inhibición por contacto ⁵² y a través de la regulación de distintos factores inhibidores de la fase G1 ⁵³ y posiblemente también

por los altos niveles de TGF- β 2 presentes en el humor acuoso ⁵¹. Así la densidad celular es máxima al nacimiento (unas 3500-4000 células/mm²) y disminuye hasta las 2500-3000 células/mm² en la córnea adulta ¹. Además, durante el proceso de envejecimiento se produce una pérdida fisiológica de células endoteliales ^{16,17,54,55} estimada en un 0.5-0.6% anual ^{16,54}. Dicha reducción en la población endotelial se produce tanto en el centro como en la periferia corneales ¹⁹, aunque este descenso es significativamente mayor en la periferia corneal ⁵⁶. Por otro lado, para compensar la progresiva disminución en la densidad celular endotelial, las células endoteliales vecinas son capaces de cubrir la zona que ha quedado vacía. Ello da lugar a un aumento del tamaño celular (polimegetismo) y a un aumento en la variabilidad de la forma celular (pleomorfismo) ⁵⁷.

1a.6. Inervación e irrigación corneales

La córnea recibe inervación sensitiva a través de la primera rama (oftálmica) del nervio trigémino, sobre todo a través de los nervios ciliares largos y cortos. Estos discurren por el espacio supracoroideo y forman un plexo perilímbico del que parten unas 60-70 ramas que penetran por el tercio medio del estroma corneal de una manera radial. Las fibras nerviosas pierden su recubrimiento de mielina tras atravesar 0.5-2 mm de la córnea y continúan luego como axones transparentes. Éstos se dividen en otros más pequeños y giran 90° (colocándose perpendiculares a la superficie) perforando así la capa de Bowman. Luego vuelven a girar 90° y se sitúan nuevamente de forma paralela a la superficie corneal, transcurriendo entre la capa de Bowman y la membrana basal del epitelio corneal (conformando el denominado plexo sub-basal, visible con el microscopio confocal), donde se vuelven a dividir, y de ahí, las terminaciones nerviosas finales emergen hacia las diferentes capas del epitelio corneal ^{58,59}. Se estima que casi todas las células epiteliales basales están en contacto con una terminación nerviosa; de hecho, el epitelio corneal es una de las estructuras más densamente inervadas del organismo, con hasta 10000 terminaciones nerviosas por mm².

Además de esta rica inervación sensitiva, en la córnea también existen fibras nerviosas simpáticas y se han identificado receptores colinérgicos muscarínicos en las células epiteliales ¹; sin embargo la función de la inervación autónoma corneal no es clara.

Por otro lado, aunque la córnea humana sana es por definición avascular, ésta precisa nutrientes presentes en el torrente sanguíneo para preservar su correcto

funcionamiento. Estos nutrientes llegan a la córnea bien directamente a partir de diminutos vasos ubicados en la periferia extrema corneal, bien disueltos en el humor acuoso y la película lagrimal, procedentes de las arterias facial y oftálmica ¹.

En la década de los 50 aparecen publicados los primeros estudios que evalúan la sensibilidad corneal en humanos. Así, empleando el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet, varios autores describen que la sensibilidad corneal disminuye con la edad ^{60,61}. De hecho, en 1977, Millodot ⁶² precisa que la sensibilidad corneal se mantiene estable hasta los 40 años, y a partir de entonces disminuye de manera significativa, hasta reducirse a la mitad entorno a los 60 años. Por contra, Roszkowska y colaboradores ⁶³ encuentran que la sensibilidad en la periferia corneal disminuye gradualmente a lo largo de la vida, mientras que la sensibilidad en la córnea central se mantiene relativamente estable hasta los 60 años, disminuyendo bruscamente a partir de entonces.

Sin embargo, posteriormente se descubrió que el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet únicamente permitía evaluar la respuesta corneal al estímulo de las fibras nerviosas mecano-sensitivas y por ello su uso quedó limitado, ya que actualmente se sabe que la córnea presenta no sólo mecano-nocirreceptores sino también receptores químicos (también llamados polimodales) y receptores térmicos. Por ello, en 1998 Belmonte y colaboradores ⁶⁴ desarrollaron un estesiómetro de gas, de no contacto, que permitía evaluar de una manera mucho más precisa la respuesta de la córnea ante la emisión de un estímulo mecánico, un irritante químico o un pulso de aire frío o caliente. Así, empleando este dispositivo, tanto Bourcier ⁶⁵ (evaluando a 42 pacientes sanos divididos en 3 grupos de edad: menores de 40 años, pacientes entre 40 y 55 años y mayores de 55 años) como Benítez del Castillo ⁶⁶ (comparando 10 pacientes sanos menores de 60 años y 10 pacientes de más de 60 años) encuentran que la sensibilidad corneal en respuesta a un estímulo *mecánico* disminuye significativamente con la edad (lo que confirma las observaciones obtenidas anteriormente con el estesiómetro de Cochet-Bonnet). Además ambos autores observan que la sensibilidad corneal al estímulo *químico* también disminuye con la edad, aunque sólo Bourcier ⁶⁵ encuentra una correlación estadísticamente significativa. Sin embargo, los resultados de la respuesta corneal al estímulo *térmico* con la edad no son tan concluyentes: Murphy ⁶⁷ afirma que la sensibilidad corneal disminuye un 50% entre los 20 y los 50 años de edad; Benítez del Castillo ⁶⁶ objetiva también una hiposensibilidad asociada a la edad (si bien dicha correlación no alcanza significación estadística, probablemente debido al pequeño tamaño muestral estudiado) y sin embargo Bourcier ⁶⁵

no encuentra una clara correlación entre el umbral de respuesta al estímulo térmico y la edad de los pacientes.

Si bien los cambios en la inervación corneal asociados a la edad se han podido estudiar indirectamente con la ayuda de los estesiómetros, gracias al desarrollo del microscopio confocal actualmente podemos conocer más exactamente los cambios involutivos de las fibras nerviosas corneales. Así, varios estudios ^{15,16,66} observan que con la edad se produce una disminución significativa en el número de fibras nerviosas del plexo sub-basal, estimándose que dicha reducción es de un 0.9% anual ¹⁶, datos que explicarían la disminución de la sensibilidad corneal con la edad objetivada con los estesiómetros. Sin embargo, Erie y colaboradores ⁶⁸ y Gambato y colaboradores ¹⁷ no encuentran una correlación significativa entre la edad y la densidad del plexo nervioso sub-basal, discrepancia que podría ser explicada por la diferente metodología empleada para la cuantificación del plexo sub-basal y el tipo de microscopio confocal empleado para la realización del estudio.

Por otro lado Dvorscak ⁶⁹ analizó las terminaciones nerviosas epiteliales y del plexo nervioso sub-basal mediante un estudio inmunohistoquímico en un modelo animal *ex vivo*, objetivando que también se produce una reducción en la densidad de las terminaciones nerviosas epiteliales en relación con la edad.

Aunque es bien conocido que las fibras nerviosas liberan factores de crecimiento que estimulan el crecimiento, proliferación y diferenciación epiteliales, Niederer ¹⁶ no encuentra que dicha reducción en la densidad del plexo nervioso sub-basal se traduzca en una disminución de la población de células basales epiteliales, densidad que como hemos señalado anteriormente, no disminuye de forma significativa con la edad ¹⁹.

1b. La biomecánica corneal y cambios biomecánicos asociados al proceso de envejecimiento

En la terminología científica de los materiales, la córnea se define como un compuesto anisotrópico complejo que tiene propiedades elásticas y viscoelásticas no lineales. Es un *compuesto* porque sus propiedades derivan de la interacción de diferentes materiales, como son el colágeno y la matriz extracelular y *anisotrópico* porque la magnitud de sus propiedades no es la misma en todas las direcciones. La córnea tiene un cierto comportamiento *elástico*, ya que cuando es sometida a la acción de fuerzas

exteriores sufre una deformación reversible, pero luego recupera completamente su forma original cuando dicha fuerza externa se elimina. Sin embargo, la córnea no se comporta como un material inerte puramente elástico, sino que responde con un comportamiento *viscoelástico no lineal*, determinado por la compleja estructuración tridimensional del estroma corneal descrita previamente.

La viscoelasticidad corneal se podría definir como la capacidad de la córnea para absorber parte de la energía que se le aplica. La viscoelasticidad se manifiesta en varias propiedades ²⁵. La *histéresis* es una medida de la distensibilidad de la córnea y consiste en que la relación fuerza-deformidad es distinta cuando el cuerpo es deformado que cuando recupera su forma original. La viscoelasticidad de la córnea también se manifiesta en la capacidad de ésta para relajarse sin variar de longitud cuando se ve sometida a la misma tensión durante un tiempo (propiedad denominada *relajación de esfuerzos*). Si la tensión se mantiene de una forma más prolongada (como ocurre con la presión intraocular), la córnea también responde con una elongación tiempo-dependiente (propiedad denominada *creep* o fluencia). Por último, una importante característica biomecánica de las lamelas corneales es también su resistencia al deslizamiento de las capas subyacentes, gracias a las interrelaciones ya descritas entre las lamelas corneales (propiedad denominada *shear strength* o resistencia al cizallamiento).

Actualmente el comportamiento viscoelástico de la córnea se puede evaluar *in vivo* gracias, entre otros, al Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York, Estados Unidos) ⁷⁰. Gracias a un sistema de detección electro-óptico, el ORA hace dos mediciones: la presión de aplanamiento interna (es decir, la presión que necesita ejercer un chorro de aire a alta velocidad para conseguir aplanar la córnea central, antes de que ésta adquiera una forma levemente cóncava) y la presión de aplanamiento externa (es decir, la presión de aire que permite que la córnea se aplane nuevamente, antes de recuperar su forma original). Debido a las propiedades viscoelásticas, y en concreto a la capacidad de la córnea de absorber parte de la energía que se le aplica, la presión de aplanamiento externa tiene un valor menor que la presión de aplanamiento interna y la diferencia entre ambas presiones da el valor de la histéresis corneal (HC). Además este aparato aporta otros tres datos: el Factor de Resistencia Corneal (FRC) que es un indicador de la resistencia elástica global del tejido corneal, un valor de la presión intraocular medida con Goldmann, y un valor de la presión intraocular compensada a la córnea.

Como ya hemos visto anteriormente, las propiedades estructurales de la malla de colágeno en el estroma corneal determinan las propiedades ópticas y biomecánicas de la córnea; por tanto, cualquier cambio estructural en ella se traducirá en una modificación de la biomecánica corneal. Así, los cambios estromales asociados a la edad ^{41,42,71} previamente descritos, en especial el *cross-linking* del colágeno estromal inducido por un proceso de glicosilación, explicarían el aumento de la rigidez corneal que se objetiva con la edad ^{71,72}.

Por otro lado, todos los estudios que evalúan la HC, bien con métodos experimentales *ex vivo* o bien con el ORA *in vivo*, coinciden en afirmar que tanto la HC como el FRC disminuyen paulatinamente con la edad ⁷³⁻⁷⁶. Igualmente, los estudios experimentales *ex vivo* que evalúan otras propiedades viscoelásticas de la córnea como la fluencia o la relajación de esfuerzos, también coinciden en afirmar que éstas disminuyen con la edad, si bien de manera no significativa ⁷⁷. Por todo ello, se puede afirmar que debido al *cross-linking* del colágeno estromal, la córnea se va convirtiendo con el paso de los años en una estructura más rígida y menos viscoelástica.

Curiosamente, aunque cada vez disponemos de una mayor información acerca de los cambios que aparecen con los años en la anatomía y biomecánica corneales, muy poco se sabe a día de hoy acerca de la respuesta corneal de los pacientes mayores a la cirugía refractiva corneal.

2) La cirugía refractiva

Como ya señalamos al inicio, la superficie anterior de la córnea, en concreto la interfase aire-película lagrimal, es la responsable del 60-70% del poder dióptrico del ojo; el resto lo determina fundamentalmente el cristalino. Por ello, los procedimientos de cirugía refractiva tratan de modificar el poder dióptrico ocular bien mediante la modificación del poder dióptrico de la córnea, bien mediante la modificación del poder dióptrico intraocular. Así, las técnicas que modifican el poder dióptrico de la córnea se basan en la posibilidad de aumentar el radio de curvatura corneal, aplanándola (disminuyendo así su poder óptico), para corregir la miopía o por el contrario, en disminuir su radio de curvatura para aumentar su poder dióptrico y tratar así la

hipermetropía. Por otro lado, las técnicas que modifican el poder dióptrico intraocular se basan en la sustitución del cristalino por otra lente de diferente potencia (cirugía de cristalino transparente) o en la adición de una lente intraocular preservando el cristalino (lente fáquica).

Una exploración oftalmológica preoperatoria exhaustiva es imprescindible para determinar el procedimiento refractivo a realizar, aunque tradicionalmente la edad del paciente ha sido considerada un factor determinante a la hora de optar por un procedimiento refractivo u otro.

Así, en los pacientes jóvenes no presbitas, la cirugía refractiva sustractiva corneal en sus diferentes variantes constituye la primera opción quirúrgica para el tratamiento de la mayoría de las ametropías, y se reserva la opción de la implantación de lentes fáquicas para aquellos casos en los que la cirugía corneal no es recomendable (elevadas ametropías, GCC insuficiente).

Sin embargo, en los pacientes presbitas, el cirujano refractivo se encuentra ante el reto de corregir no sólo la ametropía del paciente sino también su presbicia. Por ello, y debido principalmente al auge de las lentes intraoculares (LIOs) multifocales, la cirugía refractiva sustractiva corneal ha sido relegada a un segundo plano por muchos cirujanos, que optan por la lensectomía refractiva con implantación de una LIO multifocal o pseudoacomodativa como primera opción terapéutica en los pacientes presbitas, con el fin de minimizar su dependencia de gafas en todas las distancias visuales.

Las lentes multifocales, en general, crean dos puntos focales principales diferentes a lo largo del mismo eje óptico, uno para la visión de lejos y otro para la visión de cerca. La integración cortical de estas dos imágenes retinianas (una enfocada y otra desenfocada, con la correspondiente sensación de halo), consigue seleccionar la imagen de interés (lejos o cerca) y suprimir la desenfocada. Además, un porcentaje de la luz incidente (entre un 4% y un 18%, dependiendo de la LIO evaluada ⁷⁸) sufre el fenómeno óptico de dispersión, dando lugar a unas aberraciones que juegan un papel negativo adicional sobre la calidad de las imágenes. De hecho, estos dos factores, la duplicidad de focos y la dispersión de la luz incidente, explica por qué las LIOs multifocales, a pesar de que proporcionan buenos resultados en cuanto a agudeza visual (AV) ^{79,80}, también inducen fenómenos visuales adversos en condiciones de baja iluminación, que pueden llegar a ser

muy limitantes⁸¹. Los trastornos de visión nocturna incluyen disminución de sensibilidad al contraste (SC), degradación de la imagen por halos o por visión de rayos alrededor (“starbursts”)^{79,80} y la disminución subjetiva de la capacidad visual provocada por una fuente de luz (trastorno por “glare”)⁸².

Estos problemas visuales asociados a las LIOs multifocales han favorecido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, especialmente a nivel corneal, para corregir la presbicia.

Las técnicas de expansión escleral buscan aumentar la distancia de trabajo cilio-ecuatorial del músculo ciliar para aumentar su eficacia, y recuperar así la acomodación. La *esclerotomía ciliar anterior* (o *técnica de Thornton*) consiste en realizar en la esclera ocho o más incisiones radiales de 2-3 mm de longitud y de profundidad no penetrante, para permitir una expansión escleral, lo que origina un aumento del diámetro de la esclera sobre el cuerpo ciliar. Esto da lugar a que el área de acción muscular del cuerpo ciliar aumente y consecuentemente aumente la eficacia de la zónula para variar el poder de enfoque del cristalino. Sin embargo, la imprecisión en el resultado visual, el riesgo de perforación escleral y los casos frecuentes de regresión han favorecido el abandono de esta técnica. La *banda de expansión escleral* (o *técnica de Schachar*) consiste en insertar 4 implantes de polimetilmetacrilato en sendos túneles esclerales realizados a 6 mm del limbo⁸³. Cada implante realizaría una tracción centrífuga del cuerpo ciliar, lo que teóricamente restauraría la acomodación, al recuperar la tensión de la zónula en el ecuador del cristalino. Sin embargo, el riesgo de extrusión de los implantes y la pérdida de eficacia con el tiempo limitan su realización.

Las técnicas de cirugía térmica corneal (la *termoqueratoplastia láser*⁸⁴ y, más reciente, la *queratoplastia conductiva*⁸⁵) se basan en la aplicación de calor en la periferia corneal para provocar contracción del tejido subyacente con el consiguiente aplanamiento periférico y encorvamiento central⁸⁶. Permite la corrección de baja hipermetropía, y al inducir cierto grado de multifocalidad, mejora además la visión de cerca. Sin embargo, la predictibilidad y la tendencia a la regresión siguen siendo cuestiones por resolver^{87,88}.

La *ablación corneal multifocal* consiste en la modificación de la curvatura corneal anterior con el láser excimer, de manera que éste crea dos zonas ópticas circulares concéntricas: una enfocada para la visión de lejos y otra para la visión de cerca. Para crear la zona óptica que servirá para la visión próxima, el láser excimer crea bien un área

hiperpositiva en la córnea central (en los modelos de ablación multifocal denominados *centrales*), bien una zona periférica de asfericidad negativa (en los modelos de ablación *periféricos*)⁸⁹. Para crear la zona óptica enfocada para lejos, el láser excimer corrige la ametropía del paciente. A pesar de que se han obtenido buenos resultados visuales⁸⁹⁻⁹² con las técnicas de ablación corneal multifocal, también se ha descrito que éstas producen una reducción de la SC, un aumento del glare y de los halos y una disminución de la agudeza visual con su mejor corrección en gafa (AVcc)^{87,93,94}. Otras limitaciones asociadas a estas técnicas son la dependencia pupilar en los tratamientos centrales, y la ametropía susceptible de ser corregida en los tratamientos periféricos ya que con éstos, al inducir una asfericidad negativa periférica, sólo se pueden corregir defectos hipermetrópicos y bajas miopías⁸⁴.

Otra opción terapéutica es la colocación de un *implante intracorneal* en el ojo no dominante del paciente. Los primeros implantes intracorneales se idearon basándose en el principio óptico del agujero estenopéico, y buscan aumentar la profundidad de foco mejorando así la visión intermedia y cercana, sin empeorar de forma significativa la visión lejana del paciente. Posteriormente surgieron los implantes intracorneales refractivos, que modifican la curvatura corneal induciendo así un cambio multifocal en el poder refractivo corneal. El implante intracorneal se introduce en el espesor del estroma tras la realización de un lentículo corneal de bisagra superior o un pequeño bolsillo⁹⁵, siendo imprescindible un perfecto centrado del implante en el eje visual para conseguir un buen resultado funcional⁹⁶. Aunque se han descrito unos razonables resultados visuales con los implantes intraestromales *estenopéicos*⁹⁷⁻⁹⁹ y *refractivos*^{100,101}, también se ha objetivado una disminución progresiva de la agudeza visual sin corrección (AVsc) binocular entre el primer y el cuarto año post-implantación^{97,102} y una disminución significativa de la SC¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Recientemente se ha propuesto una nueva técnica refractiva corneal conocida como *INTRACOR*, que consiste en la realización con el láser de femtosegundo de varios cortes circulares concéntricos en el interior del estroma corneal. Estos cortes inducen un encorvamiento central de la córnea con el fin de mejorar la visión cercana. Los estudios preliminares han demostrado una disminución de la AVcc^{107,108}, de la SC¹⁰⁹ y de la calidad visual. Otros inconvenientes de esta técnica son la imposibilidad de corregir simultáneamente la presbicia y la ametropía del paciente, y la imposibilidad de realizar

retratamientos; además se desconoce si el resultado refractivo y la curvatura corneal se mantendrán o no estables a medio-largo plazo.

Como podemos apreciar, todas las técnicas corneales concebidas para la corrección de la presbicia siguen provocando importantes limitaciones (algunas de ellas irreversibles) en la calidad visual del paciente. Es por ello que cada vez está adquiriendo una mayor relevancia el empleo de la *monovisión* en cirugía refractiva. La monovisión es un método óptico en el que un ojo está enfocado para lejos y el otro ojo está enfocado para cerca (*ver apartado monovisión*). Concebido inicialmente para su uso en los portadores de lentes de contacto (LC), sus buenos resultados visuales ¹¹⁰ y sobre todo, la reversibilidad del procedimiento si el paciente no tolera la anisometropía inducida, están animando a muchos cirujanos a retomar la realización de procedimientos de cirugía refractiva sustractiva corneal, hasta ahora reservados principalmente para la población joven, asociándolos a la monovisión en la población en edad de presbicia.

3) Cirugía refractiva sustractiva corneal

3a. Introducción a la cirugía refractiva sustractiva corneal

Las técnicas que modifican el poder dióptrico de la córnea se basan en la posibilidad de aumentar el radio de curvatura corneal para disminuir su poder dióptrico y corregir así la miopía o por el contrario, en disminuir su radio de curvatura para aumentar su poder dióptrico y tratar la hipermetropía.

Los procedimientos de cirugía refractiva que actúan sobre la córnea se dividen básicamente en dos grupos: cirugía no sustractiva ni aditiva, en la que el cambio en la curvatura corneal se consigue a través de incisiones (cirugía incisional) o aplicación de calor (cirugía térmica) y cirugía sustractiva o aditiva, en la que el cambio refractivo se produce por sustracción de tejido corneal (queratomileusis, queratectomía automatizada lamelar) o por adición de nuevo tejido (epiqueratofaquia, implantes intracorneales) ¹¹¹.

La cirugía refractiva sustractiva corneal se basa en la eliminación de tejido corneal para alterar su curvatura. Fue el profesor José Ignacio Barraquer Moner quien propuso,

en 1958, la primera técnica refractiva con sustracción de tejido corneal, la queratomileusis^{112,113} (del griego *kerato* = córnea y *smileusis* = esculpido), consistente en realizar una queratectomía lamelar para obtener un lentículo completo. El lentículo corneal era congelado y posteriormente colocado en un torno en el que se eliminaba tejido corneal central (para corregir miopía) o periférico (para corregir hipermetropía). Una vez tallada, la laminilla corneal se recolocaba sobre la córnea y se suturaba. Inicialmente el lentículo corneal era obtenido manualmente, pero en 1963 el profesor José Ignacio Barraquer diseña y desarrolla el microqueratomo, con el fin de realizar resecciones laminares esféricas corneales con un diámetro y grosor predeterminados. Los problemas asociados a esta técnica residían en parte en el diseño de los microqueratomos, menos seguros que los actuales, que conllevaban riesgo de pérdida de succión con formación de lentículo irregular o incompleto, lentículo excesivamente fino, penetración en cámara anterior, resección descentrada o pérdida del lentículo^{114,115}.

La *epiqueratofaquia*¹¹⁶ se basaba igualmente en tallar un lentículo corneal para darle el poder dióptrico necesario y suturarlo a la córnea, pero en este caso se utilizaba un lentículo de una córnea donante que se suturaba a la córnea receptora, que simplemente se había desepitelizado. Las complicaciones de esta técnica derivaron fundamentalmente de la dificultad en la reepitelización del injerto, con la consiguiente alta incidencia de infección y necrosis del lentículo. Junto a estas complicaciones, los resultados refractivos muy variables y el importante porcentaje de pacientes que perdían líneas de AVcc llevaron a su abandono¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Posteriormente, y con el fin de evitar las dificultades de tallar un lentículo corneal, se desarrolló la *queratectomía automatizada lamelar* (ALK)¹²⁰. El procedimiento consistía en realizar un primer paso del microqueratomo para levantar un lentículo corneal no completo que permanecía unido a la córnea por una bisagra. Un segundo paso del microqueratomo eliminaba un lentículo del lecho estromal con la intención de aplanar la córnea central y corregir la miopía. El lentículo inicial, unido por la bisagra, se recolocaba entonces sobre el lecho¹²⁰. Los resultados de esta técnica fueron poco precisos y fue abandonada cuando se consiguió un tallado mucho más preciso con el láser excimer¹²¹.

3b. El láser excimer

La aplicación del láser excimer en la ablación corneal refractiva ha sido el avance más significativo en la cirugía refractiva. El láser excimer (nombre que proviene de “*excited dimer*” laser) es un láser de fluoruro de argón que, aplicado a la longitud de onda de 193 nm (dentro del rango de la radiación ultravioleta), libera fotones de alta energía que provocan rotura de las uniones inter e intramoleculares de la superficie ablacionada¹²². Las moléculas liberadas en el área de ablación son expelidas a alta velocidad¹²³, sin que se produzca disrupción del tejido circundante ni daño térmico tisular¹²⁴. El concepto de cirugía ablativa implica que retirando pequeñas cantidades de tejido de la superficie anterior de la córnea y empleando un patrón de ablación adecuado se puede conseguir un cambio significativo en la refracción. Así, la corrección de la miopía se consigue ablacionando tejido de la córnea central; la hipermetropía, aplicando la ablación como un anillo en la periferia media corneal y el astigmatismo, eliminando un cilindro de tejido corneal en el eje adecuado.

La liberación del láser a la superficie corneal para producir el tallado adecuado puede realizarse por distintos métodos. El primero en desarrollarse fue el láser de haz ancho^{4,125}, en el que el área de láser que incide en la córnea está determinada por la apertura de un diafragma a través del cual pasa el haz de láser, incidiendo en la córnea simultáneamente en toda el área tratada. Este tipo de aplicación del láser tiene dos inconvenientes principales: por un lado, la dificultad de corregir defectos refractivos complejos; por otro, la posibilidad de que mínimas irregularidades en la energía del frente del láser queden impresas en la superficie corneal, provocando astigmatismo irregular. Además, uno de los patrones que aparecían con estos láseres, a pesar de la aparente uniformidad de la energía aplicada, eran las islas centrales, áreas de mayor potencia dióptrica en el centro corneal tras una ablación miópica con haz ancho^{126,127}.

El segundo método de liberación del láser excimer a la superficie corneal se realiza mediante los láseres de barrido^{4,125}. Éstos aplican el haz de láser en forma de pequeña hendidura móvil que, barriendo la superficie de la córnea y modificando su longitud y su orientación, consigue ablaciones más regulares y permite corregir defectos refractivos más complejos. Una variación de los láseres de barrido son los que utilizan el llamado “*impacto volante*” o “*punto volador*”. En lugar de una hendidura móvil, el láser se aplica en forma de un haz de pequeño diámetro (de 0.7 mm a 2 mm) que se mueve rápidamente sobre la córnea según un patrón predeterminado o semialeatorizado, dirigido por computadora gracias a unos espejos galvanométricos. La ventaja de estos láseres de

barrido con impacto volante es su mayor flexibilidad para tallar distintos patrones de ablación ¹²⁸, lo que ha permitido la introducción de ablaciones esféricas, que tratan de mantener la prolaticidad fisiológica de la córnea para conseguir una mejor calidad visual postoperatoria, y de ablaciones guiadas por aberrometría ¹²⁵. Evitan además los patrones topográficos irregulares, como las islas centrales, propios 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 ¹²⁹. El inconveniente teórico de los láseres de barrido es la posible irregularidad en la ablación si no hay un perfecto alineamiento de la córnea ¹³⁰. Los complejos sistemas de rastreo ocular (“eye tracking”) han permitido seguir los movimientos oculares y desplazar así el impacto en microsegundos ¹³¹ para mantener el perfil de ablación regular ^{132,133}.

3c. Técnicas de cirugía refractiva sustractiva corneal con láser excimer

Los primeros ensayos clínicos con el láser excimer para realizar cirugía refractiva sustractiva corneal fueron realizados aplicando el láser directamente sobre la superficie corneal, habiendo eliminado el epitelio previamente, técnica conocida como queratectomía fotorrefractiva (PRK) ^{134,135}. El epitelio se elimina mecánicamente bien mediante raspado, bien con el láser (PRK transepitelial). Se aplica entonces el láser excimer sobre la capa de Bowman para que ablaione el estroma anterior y se deja el área ablacionada desnuda para que reepitelice. Hasta que la córnea está reepitelizada, el paciente sufre dolor más o menos intenso ¹³⁶, que puede ser tratado con antiinflamatorios no esteroideos tópicos, con una LC terapéutica y con analgésicos orales.

Los primeros estudios con PRK utilizaron áreas de ablación relativamente pequeñas (4-5 mm) ^{137,138}, en el intento de realizar una ablación menos profunda y reducir así la cicatrización estromal postoperatoria, pero el problema era que estas zonas ópticas pequeñas conllevaban dificultades en la visión nocturna ¹³⁹. El incremento en el diámetro de la zona óptica tratada disminuyó la incidencia de problemas de visión nocturna y consiguió mayor predictibilidad en el resultado refractivo ¹⁴⁰⁻¹⁴³, pero limitaba la posibilidad de tratar alta miopía, ya que la ablación profunda se acompañaba de mayor respuesta cicatricial, con riesgo de pérdida de transparencia corneal (“haze”) y regresión refractiva ^{137,144-146}.

Por todo ello, y debido al deseo de evitar el dolor postoperatorio característico de la PRK, la lenta recuperación visual ¹⁴⁷ y la limitación en el tratamiento de miopías altas llevaron a renovar el interés por la técnica de queratomileusis ^{148,149} y por la ALK pero modificándolas, de forma que la corrección se realizara sobre el lecho estromal y no sobre el lentículo (queratomileusis in situ, a diferencia de la primera técnica de queratomileusis propuesta por Barraquer) y sustituyendo la imprecisión del corte con microqueratomo propio de la ALK por la exactitud de la ablación con láser (queratomileusis in situ con láser excimer -LASIK-) ¹⁵⁰⁻¹⁵². La mayor comodidad en el postoperatorio ¹⁵³, la mayor rapidez en la recuperación visual ¹⁵⁴, la baja incidencia de haze ¹⁵⁵ y la mayor estabilidad refractiva tras LASIK miópico ¹⁵⁶ contribuyeron a hacer de ésta la técnica más habitual en cirugía refractiva corneal.

Se creyó inicialmente que el LASIK, gracias a la disminución en la aparición de haze, permitiría aumentar el rango dióptrico tratable para la corrección de miopía ¹⁵⁵⁻¹⁵⁸. Sin embargo, la tendencia a la regresión tras ablaciones altas ¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ y la aparición de la complicación más grave asociada al LASIK, la ectasia corneal ^{160,161}, mostraron que el límite de dioptrías tratables con LASIK debía ser menor del inicialmente propuesto ¹⁶¹. Así, la aparición de ectasia post-LASIK llevó a restringir el número de pacientes sometidos a esta cirugía y aumentar los límites de seguridad en cuanto al GCC preoperatorio considerado apto para LASIK, al mínimo grosor estimado permitido de lecho estromal residual ^{162,163}, a los patrones topográficos considerados no sospechosos de ectasia postoperatoria y al rango dióptrico susceptible de ser operado con esta técnica ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

A pesar de los buenos resultados refractivos y visuales obtenidos con LASIK ¹⁶⁷, las complicaciones intraoperatorias asociadas al uso de microqueratomos mecánicos ^{168,169}, como la obtención de lentículos libres o parciales, la aparición de agujeros centrales en el lentículo (“buttonholes”) e incluso la penetración en cámara anterior con los microqueratomos más antiguos, suponían riesgos importantes. Por otra parte, las complicaciones postoperatorias ^{170,171} asociadas al hecho de crear un flap estromal ¹⁶⁹, como las estrías del lentículo ^{172,173}, el endocrecimiento epitelial ¹⁷⁴, la queratitis lamelar difusa (DLK) ¹⁷⁵, la necrosis central del flap ¹⁷⁶, la queratitis infecciosa en la interfase ¹⁷⁷, la epitelopatía neurotrófica ¹⁷⁸ y el ojo seco ¹⁷⁹, suponían un riesgo inherente a la cirugía lamelar con corte que no se presentaba en la cirugía de superficie tipo PRK.

La necesidad de disminuir los riesgos intraoperatorios asociados al corte llevó al desarrollo de microqueratomos mecánicos más seguros y a la investigación de métodos de corte lamelar distintos ¹⁸⁰. Así, el láser de femtosegundo ¹⁸¹ ha demostrado conseguir cortes más precisos y disminuir el riesgo intraoperatorio de la cirugía LASIK ^{182,183}. Sin embargo, el riesgo de complicaciones postoperatorias asociadas al flap estromal persisten ¹⁸², se han descrito nuevas complicaciones propias del láser de femtosegundo como el trastorno transitorio de sensibilidad a la luz ¹⁸⁴ y además el GCC y la topografía preoperatorios siguen siendo un factor limitante para este tipo de cirugía.

Es por ello que ha vuelto a resurgir el interés por la cirugía refractiva corneal con ablación de superficie, intentando aprovechar las ventajas de la PRK (libre de las complicaciones inherentes a la creación de un flap estromal) pero tratando de evitar sus inconvenientes (el haze, el dolor postoperatorio y la lenta recuperación visual) mediante la creación y posterior reposición de un flap epitelial. De esta manera han surgido los procedimientos avanzados de ablación de superficie (ASA) que comprenden dos variantes quirúrgicas: la queratectomía subepitelial asistida por láser (LASEK), en la que el flap epitelial se crea tras aplicación de etanol diluido, y el epipolis-LASIK (epi-LASIK), en la que dicho flap se crea de forma mecánica con un microqueratomo provisto de cuchilla roma.

3c.1. Queratomileusis in situ con láser excimer (LASIK)

El LASIK es un procedimiento de cirugía refractiva sustractiva corneal que consiste en realizar un corte lamelar corneal con un microqueratomo mecánico para separar un lentículo estromal, corregir el defecto refractivo mediante la eliminación de tejido corneal del lecho estromal expuesto utilizando un láser excimer y por último recolocar el lentículo estromal sobre el área ablacionada ¹⁵⁰⁻¹⁵³. El lentículo corneal también se conoce con el nombre de “flap”, anglicismo que utilizaremos a partir de ahora debido a la extensión de su uso en la comunidad oftalmológica hispanoparlante al hablar de la técnica LASIK.

3c.1a. La técnica quirúrgica LASIK

Tras la instilación de un anestésico tópico, se realizan dos marcas circulares asimétricas sobre la córnea con el azul de genciana. Dichas marcas permitirán comprobar el correcto posicionamiento del flap al concluir la cirugía y sirven como guía para su recolocación en el caso de obtener un flap libre. A continuación se coloca el anillo de succión, y una vez alcanzada una presión predeterminada sobre el globo ocular, se acopla el microqueratomo y éste crea un flap epitelial-estromal de bisagra superior, nasal o temporal (figs. 1 y 2).

Con ayuda de una espátula se levanta el flap sobre la bisagra (fig. 3), se seca de forma homogénea el lecho estromal con una hemosteta y se procede a la ablación del estroma con el láser excimer. Una vez finalizada la ablación, se irriga el lecho estromal con solución salina balanceada (BSS) y, con una espátula o con la misma cánula de irrigación, se recoloca el flap epitelial-estromal sobre el área ablacionada (fig. 4). A continuación, se pasa una esponja de celulosa humedecida sobre el flap para que éste quede perfectamente estirado sobre el lecho estromal, y finalmente con otra esponja de celulosa se secan los bordes del flap para comprobar el correcto alineamiento del flap con las marcas corneales realizadas al inicio de la cirugía.



Fig. 1. LASIK: colocación del anillo de succión.

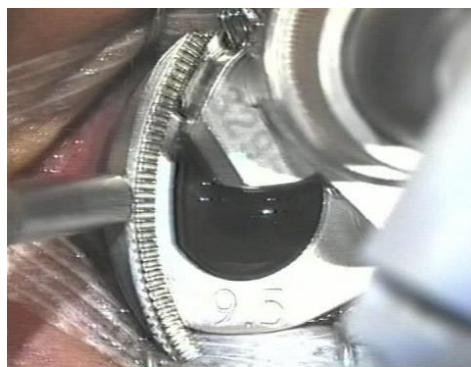


Fig. 2. LASIK: ensamblaje del cabezal del microqueratomo con el anillo de succión.

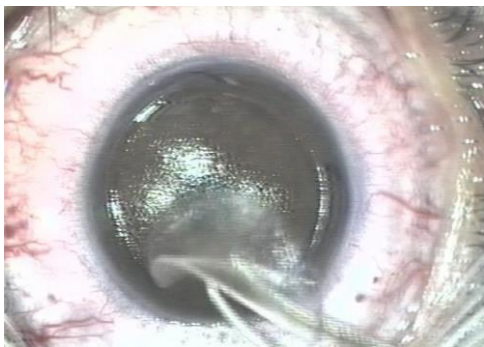


Fig. 3. LASIK: levantando el flap corneal para dejar expuesto el lecho estromal para la ablación.

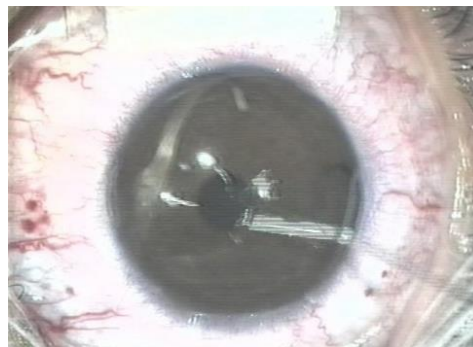


Fig. 4. LASIK: recolocación del flap estromal con la cánula de irrigación.

A pesar de los buenos resultados refractivos y visuales obtenidos con LASIK¹⁶⁷, las complicaciones asociadas al uso de microqueratomos mecánicos^{168,169} han llevado al desarrollo de nuevos métodos de corte lamelar distintos¹⁸⁰.

El láser de femtosegundo¹⁸¹ emplea una luz infrarroja (1053 nm) que emite pequeños pulsos de energía que impactan a una profundidad preseleccionada en el estroma corneal provocando la fotodisrupción del tejido estromal. Cuando se alcanza un alto nivel de energía en el punto de impacto estromal, se genera un plasma caliente que se va expandiendo dentro del estroma mediante ondas de choque originando burbujas de cavitación, compuestas por dióxido de carbono y vapor de agua. Estas burbujas coalescen y terminan formando un plano de clivaje. De esta manera el láser es capaz de crear un corte lamelar intraestromal con un patrón específico y modificable. Finalmente el láser realiza otro plano de clivaje circular perpendicular a la superficie corneal, para delimitar los bordes del flap. En esta sección lateral se deja de tratar un segmento del perímetro para crear una bisagra en el flap, de localización generalmente superior, aunque también puede ser nasal o temporal.

Una vez creado el flap, el resto del procedimiento quirúrgico se realiza de la misma manera que el LASIK mecánico, tal y como acabamos de describir.

3c.1b. Respuesta cicatricial ante la agresión de la cirugía refractiva LASIK

La respuesta de cicatrización corneal depende de varios factores, tales como la lesión simultánea de epitelio y estroma (ablación de superficie) o fundamentalmente del estroma (LASIK), el grado de lesión estromal (ablaciones superficiales o profundas)¹⁸⁵,

la utilización de fármacos que modulen la respuesta inflamatoria y cicatricial (corticoides, mitomicina C) y los factores individuales que determinan las diferencias entre dos sujetos ante una misma agresión ¹⁸⁶.

A diferencia de los procedimientos de ablación de superficie en los que, como veremos más adelante, se produce un daño tisular que afecta al epitelio, membrana basal epitelial, capa de Bowman y una parte del estroma anterior, la técnica LASIK mantiene dichas estructuras anatómicas prácticamente intactas, salvo en los márgenes del flap, en virtud de la creación de un flap epitelial-estromal, lo que conlleva un menor estímulo para la respuesta cicatricial corneal. Así, la respuesta estromal frente al LASIK 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) ³⁵. La reducción en la densidad queratocitaria se objetiva principalmente en la cara posterior del flap y en la cara anterior del estroma sub-ablacional ¹⁸⁷, y algunos estudios han demostrado que la densidad queratocitaria se mantiene alterada en los primeros 12 meses tras la cirugía LASIK, pudiendo incluso seguir decreciendo con el tiempo ¹⁸⁸.

La ventaja de la cicatriz post-LASIK 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 y la matriz extracelular es menos densa y desorganizada. Sin embargo, aquellos casos en los que se realiza un flap muy fino o se produce una irregularidad durante el corte del flap, la córnea responde de manera similar a como lo hace tras una ablación de superficie, con una mayor incidencia de haze estromal y regresión refractiva ^{185,189,190}.

Los estudios en modelo animal ^{191,192} han demostrado que en la técnica LASIK, el daño estromal directo inducido por el microqueratomo es diferente al inducido por el láser de femtosegundo. Así, si bien la acción del microqueratomo induce la apoptosis de queratocitos (forma de muerte celular programada que provoca un mínimo daño colateral debido a la ausencia de lisis celular y de liberación de enzimas lisosomales ²⁵), la acción del láser de femtosegundo, por efecto directo de la energía aplicada, induce la necrosis de los queratocitos circundantes, siendo ésta un estímulo mayor que la apoptosis para la infiltración celular inflamatoria ²⁵. Esta mayor respuesta inflamatoria estromal objetivada con el láser de femtosegundo (principalmente con los primeros modelos, que usaban una

alta energía) explicaría la mayor incidencia de DLK y la mayor adhesión (especialmente en sus bordes ¹⁹³) del flap creado con el láser de femtosegundo ¹⁹² comparado con el flap creado con el microqueratomo.

3c.1c. Efecto del LASIK sobre la biomecánica corneal

La cirugía refractiva LASIK tiene una influencia negativa sobre la biomecánica corneal ^{194,195} ya que la creación de un flap estromal parece ser una de las causas más importantes de desestabilización mecánica corneal. Así, el LASIK agrede a la biomecánica corneal en dos sentidos: primero rompe la continuidad de las capas corneales anteriores (precisamente las que proporcionan la mayor resistencia biomecánica de la córnea) al crear un flap estromal que, una vez cicatrizado, no restablece la resistencia propia del estroma virgen ^{35,196}. En segundo lugar, el LASIK provoca la disrupción de las lamelas corneales centrales al aplicar la ablación con el láser excimer. Esta doble agresión a la córnea hace que el LASIK suponga teóricamente una mayor amenaza a la estabilidad biomecánica de la córnea que la ablación de superficie ^{25,197-200} ya que altera capas más profundas de la córnea, donde la menor densidad queratocitaria y la menor interrelación de las fibras de colágeno (comparado con las capas estromales anteriores) podrían favorecer la incapacidad de las lamelas corneales para mantener su biomecánica estable y facilitar así la aparición de una ectasia postquirúrgica ²⁵. La ectasia post-LASIK consiste en un proceso no inflamatorio de la córnea con progresivo adelgazamiento y aumento de la curvatura de la misma, que genera miopización progresiva y aparición de astigmatismo irregular y que finalmente provoca pérdida de AVcc. Es por ello que la sospecha topográfica de queratocono es una contraindicación para la realización de LASIK ^{166,201} y de hecho, los casos publicados de queratocono clínico ²⁰² y de queratocono frustrado ²⁰³ tratados con LASIK han mostrado un claro empeoramiento de la ectasia primaria tras la cirugía. Por esa misma razón se acepta que el LASIK no debe realizarse en córneas con un GCC preoperatorio menor de 500 μm ^{204,205} (490 μm para algunos autores ^{164,206}) para evitar alterar la resistencia biomecánica de estas córneas de alto riesgo ²⁰⁷. Por el mismo motivo existe un acuerdo generalizado en la necesidad de dejar un lecho estromal mínimo de 250-300 μm tras LASIK ^{161,166,203,208}, para evitar dañar la estabilidad mecánica corneal.

Sin embargo, el impacto sobre la biomecánica corneal en la técnica LASIK parece ser menos acusado cuando el flap es creado con el láser de femtosegundo ¹⁷³. De hecho, Hamilton y colaboradores ²⁰⁹ encuentran que tanto la HC como el FRC disminuyen en menor medida tras el femto-LASIK que tras el LASIK mecánico. Por otro lado, la menor inducción de aberraciones esféricas y de alto orden ²¹⁰⁻²¹² y el menor cambio inducido sobre la curvatura corneal ²¹³ cuando el flap es creado con el láser de femtosegundo apoyarían esta afirmación.

Esta mayor estabilidad biomecánica corneal tras el femto-LASIK vendría explicada por la propia arquitectura del flap, la mayor predictibilidad del corte y la mayor adhesión postoperatoria del flap ^{192,214}.

Gracias a la OCT del segmento anterior, se han podido evaluar con precisión las características arquitectónicas del flap creado con el microqueratomo y con el láser de femtosegundo. El flap corneal creado con el microqueratomo tiene una morfología “meniscada” ²¹⁵, ya que tiene un espesor mayor en la parte periférica que en la zona central (fig. 5); además el corte del microqueratomo en la parte periférica del flap es tangencial a la superficie corneal, de manera que los bordes del flap forman con la superficie corneal un ángulo agudo. Sin embargo, la morfología del flap creado con el láser de femtosegundo es “planar”, dado que tiene un espesor más homogéneo entre la zona central y la periférica (fig. 6) ^{216,217}; además, el corte del borde del flap es perpendicular a la superficie corneal, lo que le proporciona más estabilidad al flap a la vez que reduce el riesgo de endocrecimiento epitelial ^{218,219}.

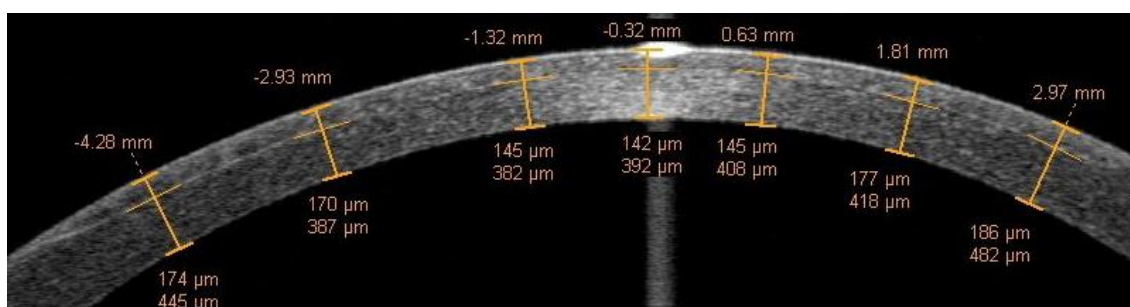


Fig. 5. Imagen obtenida con una OCT de segmento anterior (Visante, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) donde se objetiva la morfología meniscada del flap creado con un microqueratomo mecánico.

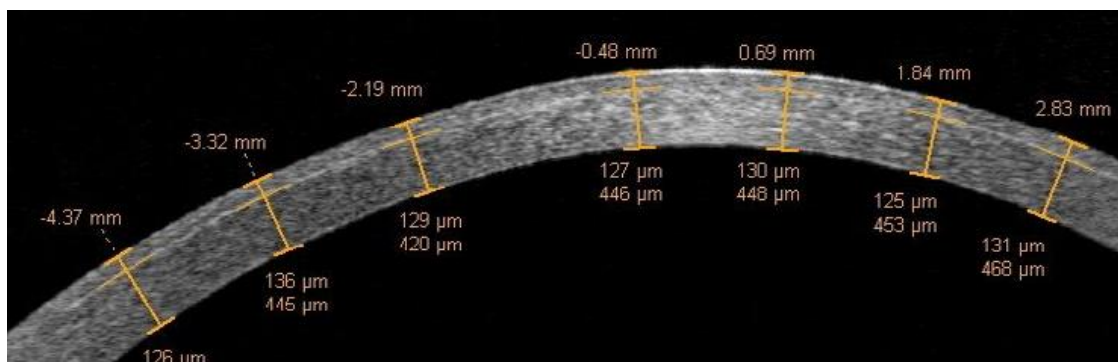


Fig. 6. Imagen obtenida con una OCT de segmento anterior (Visante, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) donde se visualiza la morfología planar del flap creado con un láser de femtosegundo.

Además de permitir realizar cortes más finos ²²⁰, la predictibilidad del grosor del flap es más alta con el láser de femtosegundo que con el microqueratomo ^{215, 217, 221-224}, estimándose que la desviación estándar es de 20 a 40 µm en el caso del microqueratomo ^{225,226} y de tan solo 14 a 20 µm en el caso del láser de femtosegundo ²²⁷⁻²²⁹. Por otro lado, si bien el diámetro del flap cuando se emplea un microqueratomo está condicionado por la curvatura corneal (córneas curvas predisponen a un flap de mayor diámetro del intencionado y córneas planas a un flap de pequeño diámetro) ²²⁸, el diámetro del flap creado con el láser de femtosegundo es mucho más predecible ²³⁰, ya que éste se puede predeterminar y es independiente del poder de la curvatura corneal.

Finalmente el flap creado con el láser de femtosegundo parece adherirse más fuertemente al lecho estromal comparado con el flap creado con el microqueratomo ^{192,214}, especialmente en los márgenes del flap ^{193, 214, 231}, aunque la fuerza tensil de una córnea operada con femto-LASIK no llega a igualar los valores de una córnea virgen ²¹⁴.

3c.1d. Resultados visuales de la técnica LASIK

La disposición de las lamelas corneales, como ya hemos descrito, hace que la respuesta de la córnea ante la ablación no siga el modelo de un simple material puramente elástico. En éste, una lesión de las capas anteriores centrales resultaría en la herniación hacia delante de las capas subyacentes bajo la presión intraocular, lo cual provocaría un aumento en la curvatura de la córnea. Sin embargo, cuando se eliminan o se cortan las lamelas anteriores (por ejemplo al hacer una incisión circunferencial en toda la córnea

periférica²³² o en una queratectomía fototerapéutica -PTK-), la disminución de la tensión en las lamelas superiores periféricas disminuye a su vez la resistencia de éstas frente al edema estromal provocado por la presión intraocular, de forma que la córnea periférica se engruesa. La expansión del estroma periférico tracciona de las lamelas centrales con las que aún se mantiene unido y produce un aplanamiento corneal central con el consiguiente cambio hipermetrópico²⁵. Este cambio hipermetrópico se suma al generado por el perfil de ablación del láser excimer en una ablación miópica, y en cambio se opone al generado por una ablación hipermetrópica.

Por ello, diferentes profundidades de corte y diferentes morfologías del corte del estroma (flap meniscado versus flap planar) deberían tener diferentes efectos sobre el cambio de la córnea central y secundariamente sobre el cambio refractivo inducido. De hecho se ha publicado que el flap creado con el láser de femtosegundo IntraLase (IntraLase Corp, Irvine, California, Estados Unidos) induce un menor aplanamiento corneal central²¹³ (y por tanto un menor cambio hipermetrópico) que el microqueratomo Hansatome²¹⁰ (Bausch & Lomb, Inc.) y que el microqueratomo Moria²³³ (Moria, Antony, France), lo que puede tener una especial relevancia a la hora de corregir defectos refractivos hipermetrópicos.

En la literatura podemos encontrar numerosos artículos acerca de los resultados refractivos del LASIK. De hecho, una revisión de todas las publicaciones sobre el LASIK mecánico realizada por la Academia Americana de Oftalmología¹⁶⁷ confirmó la seguridad y eficacia de esta técnica para el tratamiento de la miopía baja-moderada.

Por otro lado, Zhang y colaboradores²³⁴ realizaron un metaanálisis acerca de los estudios prospectivos, randomizados y controlados publicados que comparaban los resultados visuales obtenidos con el microqueratomo frente al láser de femtosegundo IntraLase (IntraLase Corp, Irvine, California, Estados Unidos). Estos autores concluyeron que ambos procedimientos quirúrgicos son equiparables en cuanto a eficacia, seguridad y predictibilidad para la corrección de la miopía. Resultados similares fueron descritos en el metaanálisis realizado por Chen y colaboradores²³⁵, quienes concluyeron que ambas técnicas proporcionan una eficacia y seguridad similares, aunque el IntraLase aporta una mayor predictibilidad para la corrección de la miopía.

Con respecto a la hipermetropía, otra revisión de las publicaciones disponibles²³⁶ concluyó que el LASIK mecánico permite la corrección de la hipermetropía con muy buenos resultados visuales y refractivos en rangos de hipermetropía bajos (≤ 3 dioptrías -D-) y moderados (4D), aunque los resultados de eficacia y seguridad en hipermetropías mayores ($>4D$) son notablemente peores²³⁷. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el LASIK miópico, la morfología del corte (flap meniscado versus flap planar) sí parece tener importancia en la corrección hipermetrópica^{238,239}. Así, Gil-Cazorla y colaboradores²³⁸ encontraron que tanto el LASIK mecánico como el femto-LASIK proporcionan una eficacia y seguridad parecidas en el tratamiento de la hipermetropía baja-moderada; sin embargo, el láser de femtosegundo ofrece unos resultados visuales significativamente mejores que el microqueratomo a los 3 meses de la cirugía, probablemente como consecuencia del menor y más predecible cambio refractivo inducido por el flap de morfología planar. Es por ello que gracias a las mejoras realizadas en las plataformas de los láseres excimer y en los perfiles de ablación, y gracias al desarrollo del láser de femtosegundo, se ha podido ampliar el límite de las dioptrías de hipermetropía susceptibles de ser tratadas con LASIK; de hecho, los estudios más recientes describen que el femto-LASIK proporciona buenos resultados visuales en la corrección de hipermetropías elevadas^{240,241}.

3c.1e. Influencia de la edad en los resultados visuales tras LASIK

Tradicionalmente la edad del paciente ha sido considerada como una importante variable que influye en el resultado visual de algunos procedimientos de cirugía refractiva corneal como la queratotomía radial o la PRK²⁴². Asimismo, algunos estudios sugieren que el LASIK mecánico en la población de mayor edad produce resultados visuales sub-óptimos, tales como una mayor tasa de retratamientos²⁴³⁻²⁴⁸, un menor grado de satisfacción visual²⁴⁹ y un mayor empeoramiento de la visión nocturna postoperatoria²⁵⁰. Sin embargo, la respuesta en los pacientes mayores a la cirugía refractiva LASIK sigue siendo desconocida. De hecho, a pesar de la multitud de estudios publicados sobre el LASIK^{234,235}, hasta la fecha sólo hemos encontrado un estudio específicamente diseñado para evaluar la eficacia, seguridad y predictibilidad del LASIK en la población presbita²⁵¹. En este estudio, Ghanem y colaboradores evalúan un grupo heterogéneo de 710 ojos de 424 pacientes miopes o hipermétropes y de edades comprendidas entre los 40 y los 69 años, intervenidos de LASIK mecánico o femto-LASIK. Para estudiar la influencia de la

edad en el resultado visual, dividen a los pacientes en tres grupos: pacientes entre 40 y 49 años, pacientes entre 50 y 59 años, y pacientes entre 60 y 69 años. Aunque no encuentran diferencias significativas en cuanto a la eficacia, seguridad y predictibilidad del LASIK entre los tres grupos de edad, los autores describen una tendencia a la hipocorrección de los defectos miópicos y a la hipercorrección de los defectos hipermetrópicos en el grupo de mayor edad. Asimismo, la AVcc postoperatoria es peor y la tasa de retratamientos es mayor en el grupo de mayor edad.

La predictibilidad de cualquier procedimiento refractivo corneal depende en gran parte de la respuesta de la córnea ante la agresión quirúrgica, respuesta que puede dividirse en dos aspectos: por un lado la respuesta de cicatrización tisular para reparar el daño quirúrgico y por otro, la respuesta biomecánica corneal; factores ambos que van cambiando a medida que el paciente va cumpliendo años.

Se acepta globalmente que la respuesta de cicatrización tisular varía con la edad; si bien los pacientes jóvenes tienen una respuesta inflamatoria y cicatricial mucho más acusada y que contribuye a una cierta regresión del efecto del tratamiento²⁵¹, los pacientes mayores tienden a tener una respuesta de cicatrización disminuida. Por esta razón, los nomogramas empíricos del láser excimer se han ido ajustando en función de la edad de los pacientes²⁴² con el fin de mejorar la predictibilidad del procedimiento quirúrgico; de esta manera, en los pacientes jóvenes se incrementa la cuantía de la corrección a realizar, para compensar la regresión refractiva postoperatoria provocada por una respuesta cicatricial mayor. Sin embargo, en los pacientes mayores présbitas, el ajuste en el nomograma consiste en reducir la cuantía de la corrección a realizar para compensar la menor respuesta cicatricial esperada²⁵¹. De hecho, Luger y colaboradores²⁵² evaluaron recientemente la influencia de la edad en el resultado visual final tras femto-LASIK en un grupo de 612 ojos miopes ($\geq -5D$) de 612 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 61 años de edad, y a los que se les aplicaba el mismo nomograma independientemente de la edad del paciente. Estos autores encontraron que existía una relación directamente proporcional entre la edad del paciente y el grado de hipercorrección del equivalente esférico (EE) residual. Por ello, estos autores proponen el siguiente nomograma edad-dependiente: a los pacientes miopes jóvenes (menores de 28 años) los autores recomiendan aplicar una hipercorrección del 5%, a los pacientes miopes de mediana edad (con edades comprendidas entre los 28 y los 53 años) se les debe

aplicar una hipocorrección del 3%, y a los pacientes miopes mayores de 53 años, una hipocorrección del 10%.

Por otro lado, con el paso de los años se van produciendo cambios en la biomecánica corneal, de manera que con la edad la córnea se convierte progresivamente en una estructura más rígida y menos viscoelástica. Además el contenido en agua de la córnea parece disminuir con la edad ^{44,45}. Algunos autores defienden que el comportamiento viscoelástico de la córnea debe ser tenido en cuenta al establecer los nomogramas del láser excimer ²⁵³; sin embargo, se desconoce si estos cambios en el comportamiento biomecánico de la córnea asociados a la edad son o no, por sí solos, suficientemente relevantes como para que sea preciso modificar los algoritmos empíricos que se emplean en la cirugía refractiva sustractiva corneal, con el fin de mejorar la predictibilidad del resultado quirúrgico en los pacientes mayores.

Por otra parte, si aceptamos que el láser de femtosegundo tiene un menor impacto sobre la biomecánica corneal que el microqueratomo, cabría suponer que el femto-LASIK podría aportar ventajas en el resultado visual de los pacientes mayores en comparación con lo ya publicado con el LASIK mecánico ²⁴³⁻²⁵⁰. Sin embargo, hasta la fecha no hemos encontrado ningún estudio que haya evaluado específicamente si el empleo del láser de femtosegundo (con menor impacto biomecánico) aporta o no beneficios frente al microqueratomo en cuanto a eficacia, seguridad y predictibilidad en los pacientes mayores. Curiosamente, en el estudio de Ghanem y colaboradores ²⁵¹, se evalúan conjuntamente los resultados visuales del LASIK mecánico y del femto-LASIK en la población presbita, sin diferenciar el tipo de técnica empleada para la obtención del flap, asumiendo que tanto el LASIK mecánico como el femto-LASIK proporcionan resultados visuales similares en los pacientes mayores, suposición que hasta ahora no ha sido confirmada por ningún estudio. De hecho, aunque ya hemos mencionado que los dos metaanálisis ^{234,235} publicados hasta la fecha han concluido que tanto el LASIK mecánico como el femto-LASIK son equiparables en cuanto a eficacia y seguridad para la corrección de la miopía, hay que destacar que en todos los estudios incluidos en dichas revisiones la edad media de los pacientes era menor de 40 años.

Por tanto, planteamos que la respuesta de la población en edad de presbicia a la cirugía refractiva LASIK sigue siendo poco conocida. Además, no hay suficiente evidencia científica para poder afirmar que los buenos resultados visuales del LASIK

mecánico y el femto-LASIK en la población menor de 40 años, son extrapolables a la población en edad de presbicia.

3c.1f. Complicaciones del LASIK asociadas a la edad

Aunque son múltiples las complicaciones postoperatorias descritas tras el LASIK mecánico y el femto-LASIK, la incidencia de algunas de ellas está claramente vinculada a la edad del paciente.

3c.1f.1. Ojo seco post-LASIK

El síndrome del ojo seco constituye una de las principales complicaciones postoperatorias de la técnica LASIK, estimándose que hasta un 50% de los pacientes operados con esta técnica sufren síntomas de sequedad ocular ^{254,255}.

Son múltiples los factores que influyen en la aparición o exacerbación de los síntomas de sequedad ocular tras una cirugía LASIK ²⁵⁶. De ellos, el más importante viene derivado de la propia creación del flap. Durante el paso del microqueratomo o del láser de femtosegundo y la posterior ablación estromal con el láser excimer, se dañan numerosas fibras nerviosas aferentes del plexo sub-basal y estromal ^{178,257}. Esta alteración sensitiva se traduce en un menor estímulo para la producción de lágrima y una disminución de la frecuencia de parpadeo y del aclaramiento lagrimal. Además, al reducirse la sensibilidad corneal también disminuye la secreción de factores neurotróficos ^{178,258}, responsables del mantenimiento, integridad y viabilidad del epitelio corneal. Asimismo, se postula que en algunos pacientes la regeneración nerviosa no se produce adecuadamente, apareciendo *microneuromas* en las terminaciones axónicas ²⁵⁹, que al tener una excitabilidad alterada, serían los responsables de la disestesia y de muchos de los síntomas subjetivos del paciente con ojo seco post-LASIK ^{260,261}.

Por otro lado, la modificación de la curvatura corneal (especialmente en los tratamientos hipermetrópicos, que inducen un aumento de la curvatura corneal central) dificulta la correcta distribución de la película lagrimal, modifica la relación entre la superficie ocular y el párpado superior y aumenta la pérdida evaporativa de lágrima ^{170,262,263}. Por último, se ha sugerido que el anillo de succión puede alterar las células caliciformes conjuntivales situadas a nivel limbar ¹⁷⁰.

Es bien conocido que tanto el sexo femenino (especialmente tras la menopausia) y la edad del paciente son *per se* factores de riesgo para la aparición de la enfermedad del ojo seco. De hecho se estima que la prevalencia de ojo seco en la población mayor de 50 años es de un 33% ²⁶⁴. Por ello, es crucial realizar un exhaustivo examen preoperatorio (especialmente en estos pacientes de riesgo) que incluya varios tests objetivos para el diagnóstico del ojo seco ²⁶⁵⁻²⁶⁸, con el fin de intentar minimizar el riesgo de aparición o exacerbación de la enfermedad del ojo seco tras la cirugía LASIK. Así, en función de los resultados del estudio preoperatorio, el cirujano refractivo deberá optar bien por una cirugía LASIK, bien por otro procedimiento refractivo con menor riesgo de ojo seco postoperatorio como la ablación de superficie o la lensectomía refractiva.

3c.1f.2. Despegamiento epitelial

Ya mencionamos al principio que con la edad se va produciendo una progresiva y clara separación microscópica entre la membrana basal epitelial y la capa de Bowman ²⁰. Este hallazgo histológico se explica porque con el envejecimiento las fibrillas de anclaje se deterioran y van perdiendo su función de sujeción. Además, el progresivo engrosamiento de la membrana basal (fenómeno que empieza a los 20 años de edad y que se generaliza a partir de los 45 años) ²⁰ dificulta también la función de sujeción de las fibrillas de anclaje.

Esta debilidad en la unión entre la lámina densa de la membrana basal y la capa de Bowman explicaría por qué tradicionalmente la edad ha sido considerada un factor de riesgo para la aparición de despegamientos epiteliales durante la creación del flap corneal en la técnica LASIK. De hecho, Tekwani ²⁶⁹ estima que el riesgo de que aparezca un defecto epitelial durante el paso del microqueratomo se multiplica por 2.39 veces por cada década de vida. Si además tenemos en cuenta que Moshirfar ¹⁸², en un estudio retrospectivo de 1798 ojos operados de LASIK, encuentra que el riesgo de despegamiento epitelial intraoperatorio es significativamente mayor con el microqueratomo (2.6%) que con el láser de femtosegundo (0.6%), habría que valorar si en los mayores de 45 años sería preferible crear el flap corneal con el láser de femtosegundo para intentar evitar esta complicación.

Aunque existen diferentes estrategias terapéuticas ²⁷⁰⁻²⁷³ para el tratamiento de los despegamientos epiteliales post-LASIK, actualmente la PTK ²⁷⁴ constituye una opción

quirúrgica eficaz y segura, que se puede realizar incluso durante el postoperatorio precoz en aquellos casos altamente sintomáticos.

3c.1f.3. Ectasia post-LASIK

La ectasia post-LASIK consiste en un proceso no inflamatorio de la córnea con progresivo adelgazamiento y aumento de la curvatura de la misma, que genera miopización progresiva y aparición de astigmatismo irregular y que finalmente provoca pérdida de AVcc. Randleman y colaboradores ²⁷⁵ evaluaron los factores de riesgo preoperatorios que favorecen la aparición de una ectasia post-LASIK, encontrando que el principal factor de riesgo es la topografía sospechosa preoperatoria, seguida de la presencia de un lecho estromal residual de grosor insuficiente. Es importante destacar que el tercer factor de riesgo, por orden de importancia, es la edad del paciente. De hecho, estos autores observan que la mayor parte de las ectasias post-LASIK aparecen en pacientes menores de 30 años, estimándose que el Odds Ratio calculado para el desarrollo de ectasia en estos pacientes es de 4.8.

Así, el proceso de envejecimiento se podría considerar como un factor de protección frente a la ectasia post-LASIK. Probablemente los cambios anatómicos que se han objetivado con el envejecimiento corneal (especialmente el *cross-linking* fisiológico inducido por la glicosilación del colágeno) y que convierten a la córnea en una estructura más rígida y menos viscoelástica, explicarían el menor riesgo de ectasia postquirúrgica que tienen los pacientes en edad de presbicia.

3c.2. Procedimientos avanzados de ablación de superficie (ASA)

Las técnicas quirúrgicas de ablación de superficie consisten en aplicar el láser excimer directamente sobre la superficie corneal, habiendo eliminado previamente el epitelio corneal. Inicialmente, tras eliminar el epitelio corneal (bien mediante raspado, bien con el láser) y aplicar el láser excimer sobre la capa de Bowman para ablacionar el estroma anterior, se dejaba el área denudada para que reepitelizase (técnica conocida como PRK). Sin embargo, y con el fin de intentar evitar los inconvenientes de la PRK (el haze, el dolor postoperatorio y la lenta recuperación visual), en los últimos años han surgido los procedimientos ASA, en los que se crea un flap epitelial que posteriormente

se reposiciona sobre el estroma ablacionado. Los procedimientos ASA comprenden dos variantes quirúrgicas: el LASEK, en el que el flap epitelial se crea tras aplicación de etanol diluido, y el epi-LASIK, en el que dicho flap se crea de forma mecánica con un microqueratomo provisto de cuchilla roma.

Comparando los procedimientos ASA, Teus y colaboradores ²⁷⁶ encontraron que el LASEK proporciona una recuperación visual más rápida, y unos índices de eficacia, seguridad y predictibilidad mejores que el epi-LASIK. Esto unido al riesgo de disección estromal inadvertida ²⁷⁷ asociado exclusivamente al epi-LASIK, han convertido al LASEK en la técnica de ablación de superficie actualmente más empleada, y por tanto será la que desarrollaremos en mayor medida a continuación.

3c.2a. La técnica quirúrgica LASEK

La técnica LASEK consiste en desepitelizar la superficie corneal manteniendo un flap epitelial íntegro que, una vez finalizada la ablación con láser, pueda ser recolocado de nuevo sobre el área ablacionada ²⁷⁸. Aunque han sido descritas varias técnicas para delimitar, levantar y retirar el flap epitelial ^{204,278}, la base de todas ellas es la separación del epitelio con su membrana basal de la capa de Bowman subyacente utilizando una dilución de etanol al 18-20% que se deja en contacto con el epitelio durante 20-40 segundos con la ayuda de un marcador cilíndrico de diámetro entre 7 y 9 mm centrado en la pupila (figs. 7 y 8). El uso de etanol para separar el epitelio se basa en la capacidad de éste de romper las uniones tipo hemidesmosomas que mantienen unido el complejo epitelio-membrana basal-capas de Bowman. En concreto, el alcohol produce la separación entre la lámina densa y la lámina lúcida de la membrana basal epitelial ^{278,279}. Con la ayuda en algunos casos de unas tijeras tipo Vannas modificadas, de unas pinzas de joyero o directamente con una cuchilla tipo Crescent se separa el borde del flap epitelial demarcado (fig. 9) y con dicha cuchilla tipo Crescent, una espátula o una esponja de celulosa seca se repliega la capa epitelial ^{204,278}, (fig. 10) dejándola unida por una bisagra en superior (fig. 11) o en temporal. La ablación con el láser se realiza sobre la capa de Bowman (fig. 12) y el estroma anterior (fig. 13). Una vez finalizada la ablación, se irriga el lecho estromal (fig. 14) y, con una espátula o con la misma cánula de irrigación ²⁷⁸, se recoloca el flap epitelial de forma que cubra toda el área ablacionada (fig. 15) y se deja colocada una LC terapéutica ²⁸⁰ hasta la completa reepitelización corneal.



Fig. 7. Se centra el marcador en la pupila y se rellena con una dilución de etanol al 20%, que queda en contacto con el epitelio.



Fig. 8. La mayor parte del alcohol se retira con una hemosteta para evitar contacto con el resto de la superficie ocular, y el resto se elimina con abundante BSS.



Fig. 9. Una cuchilla tipo Crescent permite levantar el epitelio desde el borde delimitado.

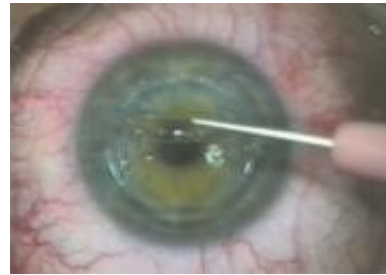


Fig. 10. El epitelio se separa fácilmente de la capa de Bowman con una cuchilla tipo Crescent o con una hemosteta seca.



Fig. 11. El flap epitelial queda replegado, unido a la córnea por una bisagra a las 12h.



Fig. 12. Se seca con hemosteta la capa de Bowman expuesta antes de realizar la ablación con el láser excimer.

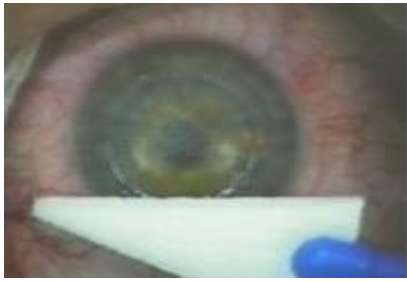


Fig. 13. La ablación con láser se lleva a cabo sobre la membrana de Bowman y el estroma anterior.



Fig. 14. El lecho estromal ya ablacionado se irriga con abundante BSS.



Fig. 15. Con la misma cánula de irrigación se recoloca el flap epitelial para que cubra el área ablacionada.

3c.2b. Respuesta cicatricial ante la agresión de la ablación de superficie

En los procedimientos de ablación de superficie se produce un daño tisular que afecta al epitelio, membrana basal epitelial, capa de Bowman y una parte del estroma anterior, lo que provoca una respuesta cicatricial mayor que el LASIK. De hecho, Dawson y colaboradores³⁵, estudiando con microscopía confocal, histología e inmunofluorescencia córneas postmortem que habían sido sometidas previamente a cirugía refractiva con láser excimer, encontraron que frente a la ablación de superficie (PRK en su estudio), la córnea responde con el desarrollo de una cicatriz fibrótica hiper celular localizada en el área ablacionada, en el estroma más anterior, caracterizada por un aumento de la densidad queratocitaria, con aparición de miofibroblastos y con una matriz extracelular densa con abundante colágeno tipo III³⁵, dando lugar a un tejido más desorganizado y denso³⁵ que contribuye a disminuir la transparencia corneal (haze).

Esta mayor cicatrización estromal tiene su origen en la interacción entre epitelio y estroma, ya que el epitelio parece regir la apoptosis de queratocitos, su migración y su

transformación a miofibroblastos²⁸¹. Frente al LASIK, en el que la agresión al epitelio es mínima por el corte con el microqueratomo o con el láser de femtosegundo, la ablación de superficie genera una lesión amplia al epitelio que debe cicatrizar simultáneamente a la cicatrización estromal. De hecho, la simple desepitelización corneal provoca ya apoptosis de queratocitos^{34,282,283}. El epitelio dañado libera numerosas citoquinas, como la interleukina-1 y el factor de necrosis tumoral- α entre otras²⁸⁴⁻²⁸⁶, que actúan sobre los queratocitos provocando su apoptosis^{25,281,287,288}. Secundariamente, provocan una proliferación y migración de queratocitos para repoblar la zona dañada^{34,289,290}, con aparición de queratocitos activados e infiltración por células inflamatorias¹⁸⁹. Posteriormente, determinados mediadores (especialmente el TGF β) inducen la diferenciación fenotípica de los queratocitos hacia miofibroblastos^{25,291,292}. Éstos juegan un papel principal en la regresión tras la cirugía, ya que están implicados en la remodelación del tejido corneal a través de la producción tanto de colágeno y matriz extracelular como de colagenasas, gelatinasas y metaloproteinasas^{25,293}, y en la aparición de haze, debido a la mayor dispersión de la luz que generan tanto su núcleo como su cuerpo celular y sus prolongaciones, a diferencia de los queratocitos quiescentes^{35,37}. Al mismo tiempo, la eliminación del tejido estromal dañado por la ablación y su sustitución por colágeno y matriz extracelular nuevas, provoca también una matriz más desorganizada y densa³⁵ que contribuye, junto con los miofibroblastos, a disminuir la transparencia corneal (haze). Finalmente, y una vez cerrada la lesión epitelial, la cascada inflamatoria desaparece y el número de miofibroblastos va disminuyendo progresivamente¹⁸⁹.

Acabamos de mencionar uno de los principales inconvenientes de la cirugía refractiva por ablación de superficie: el riesgo de pérdida de transparencia corneal (haze)¹⁴⁷. Aunque el factor más claramente relacionado con el desarrollo de haze es la profundidad de ablación^{294,295}, factores individuales como la edad y factores raciales²⁹⁶ pueden determinar una respuesta distinta entre dos pacientes que reciben la misma cirugía, al mismo tiempo que factores exógenos, como la exposición a la luz ultravioleta²⁹⁷, pueden modular dicha respuesta.

Afortunadamente, dos factores han contribuido a reducir la incidencia de haze en los procedimientos de ablación de superficie: la reposición del epitelio sobre el estroma ablacionado y el uso intraoperatorio de la mitomicina-C (MMC).

La interacción entre epitelio y estroma es, como acabamos de explicar, fundamental en la respuesta cicatricial tras la ablación de superficie. Sin embargo, en los procedimientos ASA, en los que se crea y reposiciona un flap epitelial, dicha interacción epitelio-estroma podría estar disminuida. Inicialmente se consideraba que se debía mantener el epitelio intacto y viable para conseguir dicha supresión de la interacción epitelio-estroma ^{298,299}. Sin embargo, se ha visto que la reepitelización tras LASEK se produce por debajo del flap epitelial y empieza algo retrasada comparada con la reepitelización tras PRK ³⁴. Podría ser precisamente este retraso en el inicio de la reepitelización tras LASEK, mientras una barrera epitelial (el flap) impide la llegada de las citoquinas de la lágrima al estroma, la que conseguiría separar los procesos de cicatrización del estroma y el epitelio, de forma que se redujera la interacción entre ellos, disminuyendo así la remodelación estromal ²⁸⁶.

El otro factor que ha contribuido de forma notable a modular la respuesta inflamatoria y cicatricial corneal tras la ablación de superficie es el uso intraoperatorio de MMC ^{300,301}. La MMC actúa como antibiótico genotóxico por su acción alquilante: después de su activación por reductasas como la citocromo p450 reductasa en las células ³⁰², provoca la formación de uniones covalentes con las cadenas del ácido desoxirribonucleico impidiendo así su síntesis y, secundariamente, la mitosis celular. Por ello, ejerce su máximo efecto antiproliferativo en aquellas células con mayor tasa de mitosis. Además de su efecto antiproliferativo, la MMC presenta un efecto citotóxico directo que no se justifica únicamente por ese mecanismo de acción ³⁰³.

Numerosos estudios experimentales han analizado el efecto histopatológico producido por la MMC. Tras la aplicación de ésta sobre el estroma ablacionado se observa: en las primeras horas, mayor tasa de apoptosis de queratocitos ³⁰⁴; tras 24h, menor repoblación queratocitaria; tras cuatro semanas, menor densidad de queratocitos y de miofibroblastos y menor depósito de colágeno y matriz extracelular ³⁰⁵. El resultado es una demostrada capacidad para disminuir la pérdida de transparencia corneal tras ablación de superficie en modelos animales ³⁰⁶ y en córneas humanas mantenidas in vitro ³⁰⁷.

Los estudios con microscopía confocal in vivo han demostrado que tras la ablación de superficie PRK ^{308,309} y LASEK ^{310,311} con uso intraoperatorio de MMC, se produce además una reorganización queratocitaria, de modo que el descenso en el número de queratocitos en el lecho estromal ³¹⁰ es compensado con un aumento de la celularidad

en el estroma medio y posterior ³¹¹. Además, a los 3 años post-LASEK se sigue observando una depleción queratocitaria en el lecho estromal, aunque la densidad queratocitaria global de la córnea operada se asimila a la de una córnea virgen ³¹¹.

Ya hemos comentado que la respuesta cicatricial de la córnea a la ablación del láser excimer parece ser una de las causas de regresión refractiva. Como la MMC en ablación de superficie disminuye la respuesta corneal subsiguiente a la ablación, ésta tiende a conllevar una hipercorrección cuando no se realiza un ajuste en el nomograma aplicado ^{312,313}. Aunque generalmente cada cirujano desarrolla su propio nomograma en función de sus resultados, algunos autores proponen nomogramas con mayor hipocorrección cuando aplican MMC, dependiendo generalmente de la esfera preoperatoria, como Carones y colaboradores ³¹⁴ que aplican una hipocorrección del 10%, Camellin ³¹² que aplica una hipocorrección del 20% cuando utiliza MMC en baja miopía, o Lacayo y colaboradores ³¹³ que hipocorrigen un 8-15% en función de la edad y la refracción preoperatoria. El nomograma de la refracción cilíndrica no suele modificarse ^{313,315}.

3c.2c. Efecto de la ablación de superficie sobre la biomecánica corneal

De las cinco capas anatómicas de la córnea, sólo la capa de Bowman y el estroma contienen fibras de colágeno y por ello, estas dos capas deberían ser las que proporcionan principalmente la fuerza tensil a la córnea. En la ablación de superficie, el láser se aplica precisamente sobre la capa de Bowman (por lo que ésta se pierde) y así ablacionar el estroma anterior; es por ello que la biomecánica corneal queda alterada tras dicho procedimiento refractivo. Sin embargo, estudios de extensimetría han sugerido que la eliminación exclusiva de la capa de Bowman no altera las medidas de las propiedades mecánicas de la córnea ^{316,317}, de lo que se deduce que es la ablación estromal la principal responsable de la alteración de la biomecánica corneal tras la ablación de superficie.

De hecho, los estudios que evalúan los cambios que se producen en las propiedades viscoelásticas de la córnea tras PRK ^{199,318,319}, LASEK ³²⁰⁻³²² y epi-LASIK ³²³ han demostrado que los valores postoperatorios, tanto de la HC como del FRC, son significativamente menores que los valores preoperatorios, y que además la reducción en

la HC es directamente proporcional a la cantidad de ablación estromal central realizada^{322,324}.

A pesar de estas observaciones, se considera que la ablación de superficie conlleva menos riesgo de ectasia postoperatoria que el LASIK, debido a la ausencia de flap estromal, que parece ser una de las causas más importantes de desestabilización mecánica corneal. De hecho, la ablación de superficie se ha llevado a cabo en varias series en que se trataba a pacientes con encorvamiento corneal inferior topográfico o queratocono frustre³²⁵⁻³²⁷ con resultados estables. Además, la ablación de superficie se ha realizado en queratoconos clínicos, objetivándose una muy rara progresión de la ectasia primaria tras dicha cirugía^{328,329}. Incluso se ha propuesto la ablación de superficie combinando PRK con PTK con un diámetro amplio como procedimiento terapéutico para evitar la progresión del queratocono en sus fases iniciales³²⁹.

Asimismo, comparado con el acuerdo generalizado en la necesidad de dejar un lecho estromal mínimo de 250-300 μm tras LASIK^{161,164,166}, no hay consenso con respecto al GCC que debemos dejar tras una ablación de superficie²⁰¹ para evitar dañar la estabilidad corneal. Algunos autores consideran necesario dejar un mínimo de 380-400 μm ³³⁰. Además, tampoco existe evidencia que determine el límite de GCC preoperatorio apto para someterse a una ablación de superficie.

3c.2d. Resultados visuales de la ablación de superficie

Los procedimientos de ablación de superficie han demostrado ser eficaces en el tratamiento de baja y moderada miopía, con una tendencia a la hipermetropización durante los primeros 1-3 meses de la cirugía (hipermetropización proporcional a la ablación miópica realizada), que da paso a una regresión que compensa dicha hipermetropización³³¹ y que en algunos casos lleva a una regresión miópica durante los 3-6 primeros meses tras la cirugía¹⁴⁴.

Taneri y colaboradores²⁰⁴ realizaron en el año 2004 una revisión de todos los trabajos publicados hasta entonces sobre LASEK (sin uso intraoperatorio de MMC). Los resultados que obtuvieron fueron: el índice de seguridad era 1, el índice de eficacia (de los tres trabajos que proporcionaban datos a los seis meses) era de 0.76, 0.89 y 1.02. La predictibilidad era de un 83% de los casos con una refracción residual entre ± 0.50 D de

la refracción deseada y un 98.4% entre ± 1.00 D. La técnica mostraba estabilidad de los resultados refractivos hasta 5 años después de la cirugía (máximo seguimiento disponible). Se producía regresión (expresada como el porcentaje de casos que presentaban una variación de 1.00 D o más en su refracción en un intervalo de tiempo determinado -recomendado 6 meses-) sólo en un estudio ³³², con un 8% de regresión asociada a la aparición de haze.

El grado de regresión miópica ha mostrado ser proporcional a la ablación realizada, por lo que la predictibilidad tras el tratamiento de miopías moderadas-altas era notablemente menor que tras el tratamiento de miopías bajas ^{137,144-146}. Sin embargo, la introducción del uso de la MMC intraoperatoria hizo mejorar los resultados de la ablación de superficie para el tratamiento de la miopía moderada-alta. De hecho, Chen y colaboradores ³³³ hicieron una revisión de todos los estudios publicados sobre ablación de superficie, y encontraron que esta técnica suplementada con la aplicación de MMC intraoperatoria permite obtener mejores resultados visuales y refractivos que la ablación de superficie sin MMC en moderada y alta miopía, con menor incidencia de haze. Sin embargo, la incidencia de haze y regresión es mínima cuando se tratan defectos refractivos miópicos bajos ²⁴⁶, lo cual hace innecesario el uso de MMC en estos casos.

En cuanto a la estabilidad a largo plazo, los únicos estudios disponibles con seguimiento de ablación de superficie (PRK) de 12 años ^{334,335} y 15 años ³³⁶ mostraron que la refracción seguía estable desde la revisión del año ³³⁴ o dos años ³³⁵ tras la cirugía, con una mínima variación en la revisión a los 12-15 años, que entraba dentro de los cambios refractivos considerados normales por la edad. Además, De Benito-Llopis y colaboradores ³³⁷ evaluaron la estabilidad refractiva tras ablación de superficie (PRK) en córneas finas (el GCC medio preoperatorio era de 481 μm), encontrando a los 10 años de seguimiento que la técnica es eficaz y segura a largo plazo para la corrección de la miopía en córneas finas, sin cambios tardíos en la AVcc conseguida inicialmente. Es tranquilizador comprobar que ninguno de los pacientes con córnea fina revisados hasta los 10 años desarrolló ectasia corneal, haze tardío ni otro tipo de alteraciones secundarias a la cirugía.

Por otro lado, los estudios comparativos entre LASEK y LASIK han demostrado que ambos procedimientos son seguros, eficaces y predecibles para la corrección de baja ³³⁸, moderada ³³⁹ y alta ³⁴⁰ miopía. En los casos de baja miopía, el índice de seguridad es

mejor tras LASEK, mientras que en los casos de moderada y alta miopía la predictibilidad es mejor tras LASIK que tras LASEK, observándose una tendencia a la hipercorrección (proporcional al defecto esférico preoperatorio) en los ojos sometidos a LASEK. La utilidad de la MMC para evitar haze y regresión provoca esta tendencia hacia la hipercorrección en el grupo LASEK, incluso habiendo aplicado en el nomograma una hipocorrección programada del 10%.

Por tanto, la elección entre LASIK y LASEK para corregir defectos refractivos miópicos, cuando los pacientes son candidatos aptos para ambas técnicas (GCC adecuado, epitelio normal, ausencia de riesgo de traumatismo ocular), puede basarse por un lado en la rehabilitación visual más rápida con menores molestias postoperatorias tras LASIK o, por otro, en el menor riesgo de complicaciones tras LASEK, dada la similar AVsc alcanzada con ambas técnicas. Para aquellos pacientes que no son candidatos a LASIK debido a un estroma residual calculado menor de 250-300 μm , el LASEK ofrece una alternativa segura, con resultados visuales similares.

Con respecto a la hipermetropía, aunque claramente el LASIK proporciona mejores resultados visuales que la ablación de superficie ^{236,341}, varios estudios ^{342,343} muestran buenos resultados tanto en eficacia como en seguridad con LASEK para corregir hasta +5.00 D. Curiosamente, la incidencia de haze tras ablación hipermetrópica es mayor que tras la ablación miópica. Además el haze se localiza en la periferia media corneal, lo que conlleva una importante regresión refractiva.

3c.2e. Influencia de la edad en el resultado visual tras una ablación de superficie

Sólo hemos encontrado en la literatura tres estudios específicamente diseñados para evaluar la influencia de la edad en el resultado refractivo tras un procedimiento de ablación de superficie ^{242,344,345}, con resultados contradictorios.

Hefetz y colaboradores ³⁴⁴ llevaron a cabo una revisión retrospectiva de 599 ojos sometidos a PRK. Dividieron los casos en tres grupos según su refracción preoperatoria: -2 a -6D; -6.25 a -10 D; \geq -10.25 D; a su vez, cada grupo de refracción se dividió en 3 subgrupos en función de la edad de los pacientes: menor de 30 años; 30 a 39 años; \geq 40 años. Estos autores no encontraron diferencias significativas relacionadas con la edad ni

en el defecto refractivo miópico residual ni en el grado de haze a los 3, 6 y 12 meses post-PRK, en ninguno de los tres grupos de miopía evaluados.

Loewenstein y colaboradores ²⁴² evaluaron a 72 pacientes intervenidos de PRK un año antes, y los dividieron en dos grupos: un grupo estaba formado por 39 pacientes de edades comprendidas entre 18 y 26 años; y el otro grupo lo formaban 33 pacientes de entre 35 y 54 años. A diferencia del estudio de Hefetz ³⁴⁴, estos autores encontraron una tendencia hacia la hipercorrección en el grupo de mayor edad, especialmente en los casos de moderada y alta miopía.

Rao y colaboradores ³⁴⁵ evaluaron 197 ojos intervenidos de PRK. Para estudiar la influencia de la edad en el resultado visual, los pacientes fueron divididos en 4 grupos: <30 años; 31 a 40 años; 41 a 50 años; >50 años. Estos autores objetivaron que la predictibilidad de la PRK tiende a disminuir con la edad. Asimismo, al igual que en el estudio de Loewenstein ²⁴², estos autores describieron una tendencia a la hipercorrección en el grupo de mayor edad.

Por esa tendencia a la hipercorrección (también descrita tras LASIK) esperada en los pacientes de mayor edad, los nomogramas empíricos se han ido ajustando para mejorar la predictibilidad del procedimiento quirúrgico; de esta manera, en los pacientes en edad de presbicia el ajuste en el nomograma consistiría en reducir la cuantía de la corrección a realizar para compensar la menor respuesta cicatricial esperada ^{251,252,345}.

Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura ningún estudio que evalúe específicamente la influencia de la edad en el resultado visual y refractivo de la técnica LASEK, aplicando además un nomograma edad-dependiente con el fin de mejorar la predictibilidad del procedimiento.

Por otro lado, el uso de MMC intraoperatoria disminuye la respuesta corneal subsiguiente a la ablación de superficie. Así, algunos autores proponen nomogramas con una hipocorrección del 10% ³¹⁴ al 20% ³¹², dependiendo generalmente de la esfera preoperatoria, cuando se emplea MMC intraoperatoria. Si tenemos en cuenta que en la población en edad de presbicia la respuesta cicatricial esperada es menor, el uso de MMC supondría una disminución adicional en la respuesta cicatricial corneal esperada, con la consiguiente repercusión en el resultado refractivo final. Sin embargo, sólo Lacayo y

colaboradores³¹³ mencionan en su revisión que aplican una hipocorrección del 8-15% en función de la edad y la refracción preoperatoria del paciente cuando emplean MMC. Lamentablemente, los autores no especifican a qué edades aplican cada porcentaje de hipocorrección y tampoco proporcionan los resultados visuales que obtienen aplicando este nomograma.

Por ello, podemos concluir que ningún estudio ha evaluado si es preciso aplicar o no en los pacientes en edad de presbicia, una hipocorrección adicional al nomograma edad-dependiente por el hecho de emplear MMC intraoperatoria, con el fin de mejorar la predictibilidad de la técnica LASEK en estos pacientes.

Finalmente, también se desconoce la respuesta queratocitaria de la población en edad de presbicia a la ablación de superficie con uso coadyuvante de MMC. Ya comentamos al inicio que con la edad se va produciendo una disminución progresiva en la densidad queratocitaria, especialmente en el estroma anterior, lugar de acción del láser excimer y de la MMC. Se acepta que en el LASEK con MMC se produce una reorganización queratocitaria³¹⁰, de modo que el descenso en el número de queratocitos en el lecho estromal³¹⁰ es compensado con un aumento de la celularidad en el estroma medio y posterior³¹¹. Además, a los 3 años post-LASEK se sigue observando una depleción queratocitaria en el lecho estromal, aunque la densidad queratocitaria global de la córnea operada se asimila a la de una córnea virgen³¹¹. Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos los estudios publicados de microscopía confocal tras LASEK con MMC evalúan pacientes con una media de edad menor de 40 años.

4) Casos particulares de cirugía refractiva corneal en la población presbita

4a. La monovisión como método para la corrección de la presbicia

La monovisión es un método óptico para corregir la presbicia en el que un ojo es empleado para la visión lejana y el otro para la visión próxima. Este método se describió por primera vez hace más de 50 años y desde entonces ha sido empleado con éxito en los

pacientes presbítas portadores de LC ^{346,347}. Los buenos resultados visuales de la monovisión inducida por LC ¹¹⁰ y los resultados aún poco satisfactorios de otras técnicas quirúrgicas ideadas para corregir la presbicia, han animado a muchos cirujanos refractivos a asociar la monovisión con los procedimientos de cirugía refractiva sustractiva corneal.

La monovisión se fundamenta en el principio de la supresión de la borrosidad interocular ³⁴⁸: cuando a nivel cortical se integran dos imágenes retinianas, una enfocada y otra desenfocada, el cerebro es capaz de seleccionar la imagen retiniana enfocada e ignora (o suprime) la imagen retiniana desenfocada. Así al mirar a lo lejos el cerebro suprime la imagen borrosa del ojo corregido para cerca (al tener un defecto refractivo miópico, bien fisiológico, bien inducido por LC o quirúrgicamente, y que compensa ópticamente la capacidad acomodativa perdida), y para la visión próxima el cerebro suprime la imagen borrosa del ojo que está corregido para lejos (ojo emélope y con una capacidad acomodativa disminuida).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que en una situación óptica de monovisión el proceso de supresión no es absoluto ya que la profundidad de foco estereoscópica se sigue manteniendo, porque alguna información de la imagen borrosa continúa siendo utilizada junto con la imagen enfocada del ojo contralateral, a pesar de la disparidad entre las imágenes retinianas ³⁴⁸.

4a.1. Exploración preoperatoria y selección del paciente

Una correcta selección del paciente y una adecuada exploración preoperatoria, que incluya la determinación de la dominancia ocular y la preferencia visual, son claves para el éxito de la monovisión.

En la práctica clínica existen múltiples tests que permiten determinar cuál es el ojo dominante del paciente ³⁴⁹. Habitualmente, se suele plantear la monovisión convencional, en la que el ojo dominante es corregido para la visión lejana, aunque en ocasiones se programa una monovisión cruzada, en la que el ojo dominante es corregido para la visión cercana. Se acepta que la tasa de éxito de la monovisión convencional es mayor que la de la monovisión cruzada (70-75% frente a un 50-55%) ^{110,350} y de hecho, estudios previos han demostrado que cuando el ojo corregido para lejos es el ojo

dominante, se produce una menor reducción en los rangos fusionales binoculares en visión lejana y una menor tendencia a un cambio endofórico ³⁵¹.

La preferencia visual también debe ser valorada preoperatoriamente³⁴⁹. Acabamos de explicar que el correcto funcionamiento de la monovisión se basa en la capacidad cerebral de suprimir la borrosidad de la imagen percibida por el ojo que está desenfocado en una determinada distancia visual ³⁴⁸. Por ello, los pacientes con estrabismo (que tienen una marcada preferencia visual), no son buenos candidatos para la monovisión, ya que estos pacientes tienen una reducida capacidad de supresión de la borrosidad interocular y una profundidad de foco binocular también disminuida ³⁵².

Asimismo la motilidad ocular debe ser correctamente explorada para evitar problemas en la visión binocular postoperatoria. Así, los pacientes con historia de estrabismo y aquellos que tienen forias marcadas no son buenos candidatos para la monovisión, debido al riesgo de descompensación de su estrabismo previo o de desencadenamiento de una diplopia binocular ³⁵³.

Por otro lado, estudios previos han encontrado que la supresión de la borrosidad interocular es mucho más eficaz en condiciones fotópicas que en condiciones mesópicas de alto contraste y en condiciones escotópicas, ya que en estas dos últimas situaciones lumínicas es mucho más difícil suprimir la imagen borrosa del ojo desenfocado ³⁴⁸. De ahí que los conductores profesionales y los pilotos no sean buenos candidatos para la monovisión, ya que durante la conducción nocturna estos pacientes pueden referir una gran borrosidad en su ojo enfocado para cerca y una imagen menos clara en su visión lejana.

Finalmente, algunos autores recomiendan realizar una prueba de simulación de la monovisión induciéndola con LC, para comprobar la tolerancia del paciente a la misma antes de inducirla quirúrgicamente ^{110,354-356}.

4a.2. Resultados visuales de la monovisión

Una revisión de la literatura muestra que son varios los artículos que se han centrado fundamentalmente en evaluar los resultados clínicos de la monovisión, tanto inducida con LC como asociada a la cirugía refractiva sustractiva corneal.

4a.2a. Efecto de la monovisión sobre la agudeza visual binocular

Jain y colaboradores ¹¹⁰ realizaron una revisión de todas las publicaciones sobre la monovisión inducida por LC, encontrando que ésta produce una leve reducción de la AVsc binocular del paciente, tanto en condiciones fotópicas como, y especialmente, en condiciones escotópicas de iluminación. Además, Collins y colaboradores ³⁵⁷ sugieren que el efecto negativo de la monovisión sobre la AVsc binocular es particularmente pronunciado cuando el ojo corregido para la visión lejana presenta un defecto astigmático residual leve en un eje oblicuo. Asimismo, Reilly y colaboradores ³⁵⁸ evaluando la tasa de retratamientos en 82 pacientes miopes intervenidos de LASIK con monovisión, encontraron que la incidencia de retratamientos en el ojo corregido para la visión lejana (21%) era significativamente mayor que la incidencia de retratamientos en el ojo corregido para la visión próxima (7%), lo que viene a confirmar que para alcanzar una buena AVsc binocular de lejos en condiciones de monovisión, el ojo enfocado para lejos debe tener una AV espontánea perfecta.

Curiosamente, son pocos los estudios que evalúan la AV binocular que alcanzan los pacientes con monovisión inducida por la cirugía refractiva sustractiva corneal.

Wright y colaboradores ³⁵⁹ compararon los resultados visuales obtenidos en 21 pacientes miopes intervenidos de PRK asociado a monovisión y 16 pacientes intervenidos de PRK sin asociar monovisión. Un 76.2% de los pacientes con monovisión alcanzaban una AVsc binocular de lejos de 20/20 y un 95.2% una AVsc binocular de lejos $\geq 20/25$. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la AVsc binocular lejana alcanzada por ambos grupos.

Goldberg ³⁶⁰ evalúa la AVsc binocular de lejos que alcanzan 114 pacientes con monovisión inducida por LASIK, y encuentra que un 50% alcanza una AVsc $\geq 20/20$; un 79% alcanza una AVsc $\geq 20/25$ y un 99% alcanza una AVsc $\geq 20/30$.

Con respecto a la AVsc binocular de cerca que se alcanza con la monovisión inducida quirúrgicamente, lo primero es comentar que ni todas las técnicas refractivas corneales ni la corrección de todas las ametropías proporcionan los mismos resultados visuales cuando se combinan con la monovisión. Por un lado se ha sugerido que las aberraciones corneales (especialmente la aberración esférica) inducidas por la PRK

permiten por sí solas mejorar la visión cercana³⁶¹ y por tanto, la interpretación de la AV de cerca que proporciona la monovisión cuando ésta es inducida por PRK estaría sobreestimada. Por otro lado, se acepta que la hipermetropía corregida con LASIK produce una mejoría mayor de la esperada en la AVsc para cerca, como consecuencia de que la ablación periférica hipermetrópica crea un cierto grado de multifocalidad^{360,362}; por tanto, parte de la ganancia visual en cerca proporcionada por la monovisión inducida por el LASIK hipermetrópico viene derivada de la propia ablación y no de la monovisión en sí. Por todo ello hay que ser cuidadosos al analizar los resultados visuales publicados hasta la fecha sobre monovisión inducida por cirugía refractiva corneal, ya que con frecuencia los estudios son heterogéneos en cuanto a su diseño, y en ocasiones evalúan conjuntamente diferentes técnicas quirúrgicas y diferentes tipos de ametropías.

Sólo dos estudios aportan datos sobre la AV binocular de cerca de los pacientes con monovisión inducida quirúrgicamente. En el estudio de Wright y colaboradores³⁵⁹, un 71.4% de los pacientes con monovisión inducida por PRK alcanzan una AVsc binocular de cerca de 20/20 y un 95.2% una AVsc binocular de cerca $\geq 20/30$. Por otro lado, en el estudio de Goldberg³⁶⁰, que estudia a 114 pacientes miopes o hipermétropes intervenidos de LASIK con monovisión, un 87.7% alcanza una AVsc binocular de cerca $\geq J1$, un 96.0% alcanza una AVsc $\geq J2$ y el 100% alcanza una AVsc binocular de cerca $\geq J3$.

Hay que tener en cuenta que estos buenos resultados de la monovisión en la visión de cerca podrían estar sobreestimados, ya que tanto la PRK (en el estudio de Wright³⁵⁹) como la ablación hipermetrópica (en el estudio de Goldberg³⁶⁰) pueden mejorar *per se* la agudeza visual espontánea de cerca, ya que estos tratamientos aumentan la aberración esférica y la profundidad de foco en visión cercana³⁶³. De ahí se deduce que el candidato ideal para poder hacer una valoración correcta y no sesgada de la agudeza visual binocular que proporciona la monovisión es el paciente miope intervenido de LASIK. Sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio específicamente diseñado para evaluar en esta población los resultados visuales de la monovisión.

4a.2b. Efecto de la monovisión sobre la sensibilidad al contraste

Uno de los aspectos más cuestionados de la monovisión es su efecto sobre la sensibilidad al contraste. Teniendo en cuenta que la SC binocular es aproximadamente un

42% mayor que la SC monocular ¹¹⁰ es lógico pensar que la monovisión, al alterar la binocularidad, tendría un efecto negativo sobre la SC. Según Loshin y colaboradores ³⁶⁴, en los pacientes bien adaptados a la monovisión inducida por LC, la borrosidad interocular reduce la SC binocular sólo en las frecuencias espaciales medias y altas. No obstante, a medida que se induce una mayor anisometropía (aumentando por tanto el desenfoque monocular), la SC también se reduce en las frecuencias espaciales bajas. Así, cuando el grado de desenfoque monocular es mayor de 2D, la SC se reduce hasta alcanzar el nivel monocular ³⁶⁵, lo que indica que en esa situación visual, la imagen borrosa del ojo desenfocado se suprime completamente.

Sin embargo, si revisamos la literatura sobre monovisión inducida por cirugía refractiva corneal, sólo encontramos un estudio que haga mención a la SC ³⁵⁹. Contrariamente a lo que cabría esperar, Wright y colaboradores ³⁵⁹ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SC entre el grupo intervenido de PRK con monovisión (con una anisometropía media inducida de 1.61D) y el grupo control (intervenido de PRK para emetropía en ambos ojos).

Por tanto, se desconoce el efecto real que tiene la monovisión inducida por la cirugía refractiva sustractiva corneal sobre la sensibilidad al contraste.

4a.2c. Efecto de la monovisión sobre la estereopsis

Quizás el aspecto más criticado por los detractores de la monovisión es su influencia negativa sobre la estereopsis. En la literatura encontramos varios estudios que evalúan la estereopsis en los pacientes con monovisión inducida por LC ¹¹⁰, y todos ellos coinciden en afirmar que la monovisión induce un empeoramiento de la estereopsis del paciente. Según la revisión de Jain y colaboradores ¹¹⁰, el descenso medio de la estereopsis es de 36.6 segundos de arco. Además, describen que los pacientes que no se adaptan a la monovisión tienen una peor estereopsis, en concreto, unos 50-62 segundos de arco menos que los pacientes bien adaptados a ella.

Sin embargo, si analizamos los resultados publicados de monovisión inducida por cirugía refractiva sustractiva corneal, sólo encontramos tres estudios que evalúan la estereopsis, con resultados contradictorios.

Wright y colaboradores³⁵⁹ encontraron que la estereopsis media en visión lejana en el grupo de PRK con monovisión era levemente peor que en el grupo control (218 segundos de arco frente a 120 segundos de arco). Sin embargo, dicha diferencia no alcanzaba significación estadística. Resultados similares encontraron en la evaluación de la estereopsis en visión próxima: la estereopsis media del grupo de PRK con monovisión era peor que en el grupo control (160 frente a 108 segundos de arco), siendo estas diferencias no significativas. Además, sólo existía una leve correlación entre la cantidad de anisometropía inducida y el nivel de estereopsis, de manera que a menor anisometropía mejor estereopsis.

Fawcett y colaboradores³⁵¹ compararon 32 pacientes intervenidos de PRK o LASIK con monovisión y un grupo control de 20 pacientes -no operados- empatados por edad. La estereopsis media era de 40 segundos de arco en el grupo control, 100 segundos de arco en el grupo con baja anisometropía inducida (<1.5D) y 150 segundos de arco en el grupo con moderada anisometropía inducida ($\geq 1.5D$), siendo la diferencia entre grupos no significativa. Asimismo, este estudio es el único hasta la fecha que ha evaluado la fusión foveal, encontrando que el 100% de los pacientes en el grupo control, el 78% de los pacientes con baja anisometropía y el 50% de los pacientes con moderada anisometropía pasaban el test de las 4 luces de Worth a 3 metros, siendo únicamente significativa la diferencia entre el grupo control y el grupo de moderada anisometropía. Sin embargo, la monovisión parece no tener efecto sobre la fusión extramacular, ya que todos los pacientes pasaron el test de Worth a 33 centímetros.

Sin embargo, Alarcón y colaboradores³⁶⁶, tras evaluar la estereopsis en un grupo de 25 pacientes miopes e hipermétropes intervenidos de LASIK 3 meses antes, concluyeron que la monovisión provoca una reducción significativa de la estereopsis comparado con los valores preoperatorios, de manera que un 39% de los pacientes conservan una estereopsis entre 40 y 200 segundos de arco, y el resto una estereopsis de 800 segundos de arco o más.

Por tanto, de estos estudios se deduce que no existe evidencia suficiente para afirmar que la monovisión afecta significativamente a la estereopsis.

4a.3. Grado de satisfacción de los pacientes con monovisión

Aunque acabamos de ver mediante tests objetivos el efecto que tiene la monovisión sobre la agudeza visual binocular y sobre otros aspectos de la calidad visual, como la sensibilidad al contraste y la estereopsis, también es importante evaluar la percepción subjetiva del paciente con monovisión inducida, para conocer el éxito real que tiene este procedimiento.

Se estima que la tasa de éxito de la monovisión inducida con LC varía entre un 50 y un 76% ^{110,357,367,368}, aunque este porcentaje de éxito aumenta hasta el 86% ¹¹⁰ cuando los pacientes que refieren intolerancia a las LC son excluidos.

Para analizar el grado de satisfacción de la monovisión inducida por cirugía refractiva sustractiva corneal, tanto Wright y colaboradores ³⁵⁹ como Goldberg ³⁶⁰ emplean un cuestionario simple, breve y no estandarizado. En el estudio de Wright ³⁵⁹, un 90.5% de los pacientes están contentos con la monovisión, mientras que en el estudio de Goldberg ³⁶⁰, la puntuación media dada por los pacientes a la monovisión es de un 8.5 (en una escala del 1 al 10).

Sin embargo, Reilly y colaboradores ³⁵⁸, Miranda y colaboradores ³⁵⁴ y Braun y colaboradores ³⁵⁰ evalúan la tasa de éxito de la monovisión indirectamente, considerando satisfactorio el resultado visual cuando el paciente no solicita una reintervención para revertir su monovisión. Así, según estos estudios, la monovisión inducida por un procedimiento de cirugía refractiva sustractiva corneal alcanza tasas de satisfacción que oscilan entre el 72% y el 96% ^{350, 354, 358-360, 369}.

4b. Retratamientos tardíos en pacientes operados de LASIK en su juventud

Un problema al que cada vez se enfrenta con más frecuencia el cirujano refractivo aparece cuando un paciente présbita intervenido años antes de LASIK, demanda un nuevo procedimiento refractivo corneal, bien para corregir una regresión refractiva, bien para corregir su presbicia.

Ante esta situación, el cirujano refractivo dispone de varias estrategias terapéuticas. La opción más comúnmente aceptada consiste en el levantamiento del flap original ^{245,370,371} y aplicación del láser excimer sobre el lecho estromal original. Aunque esta técnica proporciona muy buenos resultados visuales, el endocrecimiento epitelial

sigue siendo la principal complicación asociada a esta técnica, especialmente cuando ésta se realiza 3 o más años después del LASIK inicial ³⁷². Por ello, y con el fin de evitar esta complicación, se han descrito maniobras quirúrgicas ³⁷³ que buscan minimizar el daño epitelial, e incluso se ha propuesto la creación con el láser de femtosegundo de un nuevo borde de flap ³⁷⁴, de un diámetro menor que el del flap primario, a través del cual acceder más fácilmente a la interfase original, traumatizando lo menos posible el epitelio corneal, y por tanto reduciendo el riesgo de endocrecimiento epitelial ³⁷⁵.

Una alternativa al levantamiento del flap es la realización de una ablación de superficie (PRK ^{371,376} o LASEK ³⁷⁷) sobre el LASIK original. De hecho, la ablación de superficie podría ser teóricamente el procedimiento refractivo ideal en aquellos casos de retratamientos en los que no existe suficiente lecho estromal residual para corregir la refracción residual, y en los casos de flap complicados en los que es preferible evitar su levantamiento. Aunque algunos autores han obtenido buenos resultados visuales tras PRK ³⁷⁶ o LASEK ³⁷⁷ sobre un LASIK previo, otros autores han descrito una alta incidencia de haze denso postoperatorio ^{377,378}, especialmente cuando el defecto residual corregido es superior a las -2D. Para intentar evitar el haze, se propuso el uso coadyuvante de MMC intraoperatoria ³⁷⁹. Sin embargo, se han publicado varios casos de hipercorrección marcada tras la realización de un LASEK con uso intraoperatorio de MMC sobre un LASIK previo ³⁸⁰. Por tanto, y debido a su relativa baja predictibilidad, esta opción terapéutica debe ser empleada con precaución.

La tercera opción terapéutica es la creación de un nuevo flap sobre el flap de LASIK original. Para ello, habitualmente se empleaba el microqueratomo mecánico ³⁸¹, y aunque algunos autores han publicado los buenos resultados obtenidos con esta técnica ³⁸¹, el riesgo importante de pérdida de tejido estromal ³⁸² ha desaconsejado su realización. Por otro lado, el láser de femtosegundo, gracias a que permite crear un flap más fino y de un grosor más predecible, podría ofrecer ventajas con respecto al microqueratomo a la hora de crear un nuevo flap sobre el LASIK original. Sin embargo, hasta la fecha sólo hemos encontrado un estudio publicado en el que se evalúan los resultados de la creación de un nuevo flap sobre un flap previo, empleando el láser de femtosegundo. Pietilä y colaboradores ³⁸³ realizaron un nuevo flap empleando el láser FEMTO LDV (Ziemer Ophthalmic Systems, Port, Suiza) a 85 ojos intervenidos previamente de LASIK mecánico para corregir una regresión refractiva. El grosor programado del nuevo flap era de 90 µm en 81 ojos y 140 µm en 4 ojos, y el diámetro programado era de 9 o 9.5 mm.

De los 78 ojos que evalúan al mes de la cirugía, un 85.9% (67 ojos) no presentan cambios en la AVcc al mes de la cirugía, mientras que un 1.3% (1 ojo) pierde 2 líneas de AVcc y un 12.8% (10 ojos) gana una línea de AVcc. A pesar de estos buenos resultados visuales, la tasa de complicaciones que tienen es del 14.1%, siendo las más relevantes la aparición de un agujero central en el flap (“buttonhole”) en un caso, y el levantamiento del flap antiguo en dos casos.

Por tanto, no existe suficiente experiencia acerca de la eficacia y seguridad que aporta el láser de femtosegundo para la creación de un nuevo flap en los retratamientos tardíos tras LASIK mecánico. Sin embargo, parece lógico pensar que la creación de un nuevo flap con un diámetro y espesor menores que el flap original, es decir, diseñado para situarse por dentro del flap inicial, podría evitar alguna de las complicaciones anteriormente descritas, especialmente la pérdida de tejido estromal y el levantamiento del flap antiguo.

4c. Corrección de defectos refractivos residuales tras lensectomía con implantación de una lente intraocular monofocal o multifocal

Una de las principales causas de descontento tras una cirugía de cristalino transparente o de catarata es la presencia de un defecto refractivo residual, especialmente cuando la lente intraocular implantada es una lente multifocal. Para corregir estos defectos refractivos, aunque existen diferentes estrategias terapéuticas, la cirugía refractiva sustractiva corneal constituye la opción quirúrgica menos lesiva, ya que evita el riesgo de complicaciones graves como la rotura capsular y el desprendimiento de retina ³⁸⁴ asociados al recambio de la lente intraocular, y la opacificación interlenticular ³⁸⁵ o la dispersión pigmentaria asociadas al *piggyback* (implante secundario de otra lente intraocular, apoyada en el sulcus ciliar).

En la literatura encontramos varios trabajos diseñados para evaluar los resultados del LASIK para la corrección de ametropías tras una cirugía cristaliniana ³⁸⁵⁻³⁹¹. Todos estos estudios coinciden en afirmar que el LASIK mecánico (empleando diversos microqueratomos y diferentes modelos de láser excimer) es una técnica eficaz, segura y predecible para la corrección de defectos refractivos residuales tras una lensectomía con implantación de una lente intraocular monofocal o multifocal. Sin embargo, es

recomendable esperar al menos 3 meses para la realización del LASIK³⁸⁶, ya que si el intervalo entre ambos procedimientos es menor, la presión ejercida por el anillo de succión y el paso del microqueratomo podrían favorecer la aparición de complicaciones como la apertura de la incisión de la facoemulsificación o la desestabilización de la lente intraocular implantada.

Por otro lado, la experiencia con el láser de femtosegundo en estos casos es muy limitada. Alfonso y colaboradores³⁹² evalúan 53 ojos intervenidos de LASIK empleando el IntraLase FS60 (Advanced Medical Optics, Inc., Santa Ana, California, Estados Unidos) tras cirugía cristaliniana con implantación de una lente Acrysof ReSTOR. El intervalo entre ambas cirugías fue de al menos seis meses. El EE medio preoperatorio era de $+0.20 \pm 0.49D$ (rango $-2.00D$ a $+1.00D$). A los 6 meses post-femtoLASIK, el EE era de $+0.014 \pm 0.17D$. La eficacia del procedimiento era de 0.97 y el índice de seguridad 1.01. En cuanto a la predictibilidad, un 96.2% de los ojos estaban en $\pm 0.5D$ y el 100% en $\pm 1D$ con respecto a la refracción deseada. Aunque no detectan complicaciones intraoperatorias, los autores aconsejan evitar que el flap se realice justo encima de la incisión corneal de la facoemulsificación para reducir el riesgo de paso vertical de gas (*vertical gas breakthrough*).

A pesar de que el LASIK es una técnica con buena seguridad y eficacia, sólo el hecho de crear un flap estromal puede provocar cambios refractivos^{210,393} que, aunque mínimos, podrían ser importantes en casos de corrección de baja ametropía, precisamente el tipo de refracción que suele ser necesario corregir tras una lensectomía. Además hay que tener en cuenta que este perfil de paciente suele ser muy exigente en cuanto al resultado visual final y con frecuencia supone un reto para el cirujano. Por ello, en estos casos la ablación de superficie podría ser una alternativa válida, segura, al disminuir el riesgo de complicaciones asociadas con el flap estromal, y precisa, al evitar los cambios refractivos inducidos por la creación del flap en el LASIK.

Sin embargo, sólo hemos encontrado dos estudios que evalúen específicamente los resultados de la PRK tras una cirugía cristaliniana.

Leccisotti³⁹⁴ analizó los resultados obtenidos en 18 ojos a los que se les realiza una PRK tras la implantación de una lente multifocal AMO Array SA40N (Advanced Medical Optics, Inc.). El EE postoperatorio obtenido fue de $+0.33D$ y la AVsc media postoperatoria era de 0.8. Los índices de eficacia y seguridad no fueron proporcionados

por el autor, pero en cuanto a la predictibilidad un 83% de los ojos estaban en $\pm 0.5D$ y el 100% en $\pm 1D$ con respecto a la refracción deseada.

Artola y colaboradores ³⁹⁵ evaluaron 30 ojos sometidos a PRK por presentar un defecto medio de $-5.0 \pm 2.5D$ tras cirugía de catarata. Doce meses tras la PRK, el defecto residual era de $-0.25 \pm 0.5D$, un 46.7% de los ojos habían ganado una o más líneas de AVcc y un 90% de los ojos estaban en $\pm 1D$ con respecto a la emetropía.

Además, algunos estudios ^{385,390} han evaluado conjuntamente los resultados visuales obtenidos con LASIK o PRK tras cirugía cristaliniiana, obteniendo resultados similares a los ya descritos.

Tras la aparición de los procedimientos ASA, algunos estudios sugieren que el LASEK proporciona una recuperación visual más rápida ³⁹⁶, una menor incidencia de haze ^{342,397} y un menor grado de dolor postoperatorio ³⁹⁶ que la PRK. Sin embargo, hasta la fecha no hemos encontrado ningún estudio que evalúe específicamente los resultados visuales del LASEK para la corrección de defectos refractivos residuales tras una cirugía cristaliniiana.

HIPÓTESIS

La cirugía refractiva sustractiva corneal es un método eficaz y seguro para la corrección de defectos refractivos en la población en edad de presbicia.

OBJETIVOS

- 1) Comparar los resultados visuales del LASIK mecánico y del femto-LASIK en los pacientes jóvenes (18-40 años) frente a los pacientes mayores (más de 40 años).
- 2) Analizar los resultados del LASEK con MMC intraoperatoria en los pacientes jóvenes (18-40 años) frente a los pacientes mayores (más de 40 años).
- 3) Investigar la recuperación visual postoperatoria tras LASEK con MMC en los pacientes jóvenes (18-40 años) frente a los pacientes mayores (más de 40 años).
- 4) Estudiar los resultados visuales de la monovisión inducida por LASIK en pacientes afectados de miopía y presbicia.
- 5) Evaluar la incidencia de retratamientos en los pacientes intervenidos de LASIK con monovisión inducida.
- 6) Describir los resultados obtenidos en los casos de regresión miópica tardía tras LASIK tratados con la creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo.
- 7) Estudiar los resultados visuales del LASEK para el tratamiento de los defectos refractivos residuales tras cirugía del cristalino.

MATERIAL Y MÉTODOS

1) Población muestral

Los pacientes incluidos en todos los estudios realizados con objeto de esta tesis doctoral son pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Oftalmológico Vissum Madrid. Dichos pacientes fueron incluidos en los distintos estudios a medida que estos estudios eran diseñados y realizados, en un periodo comprendido entre los años 2007 y 2013.

2) Criterios de exclusión generales

En todos los estudios realizados se excluyeron aquellos pacientes con refracción inestable, sospecha de queratocono, enfermedad ocular o enfermedades sistémicas que pudieran alterar el proceso de cicatrización corneal, tales como diabetes mellitus o trastornos del tejido conectivo.

Todos los pacientes de los estudios prospectivos fueron adecuadamente informados y participaron voluntariamente en ellos.

Para la realización de estos estudios se obtuvo la aprobación del Comité Ético y de Investigación del Hospital Universitario La Princesa (Madrid, España) al cual pertenece la clínica Vissum.

3) Examen preoperatorio

Todos los pacientes fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa antes de ser admitidos para cirugía. La exploración incluía el registro de la AVsc y la AVcc utilizando los optotipos de Snellen (Nidek autochart projector CP 670, Nidek, Gamagori, Japón) tanto con la refracción manifiesta como con la refracción ciclopléjica. Se realizó una exploración biomicroscópica en lámpara de hendidura, toma de la presión intraocular (CT-80, Topcon, Tokio, Japón), medición del GCC con paquimetría ultrasónica (DGH 5100 contact pachymeter, DGH Technology Inc, Exton, Pennsylvania, Estados Unidos; OcuScan RXP, Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, Texas, Estados Unidos), queratometría y topografía corneal (Dicon CT200, Vismed Inc., San Diego, California, Estados Unidos; CSO Compagnia Strumenti Oftalmici, Florencia, Italia),

medición del diámetro pupilar en condiciones mesópicas de iluminación (pupilómetro Colvard, Oasis, Glendora, California, Estados Unidos) y valoración fundoscópica.

4) Técnica quirúrgica

Todas las cirugías fueron realizadas por dos cirujanos experimentados (M.A.T. y M.G.G.). A todos los pacientes se les explicó adecuadamente el procedimiento quirúrgico y todos firmaron el correspondiente consentimiento informado.

4a. Técnica LASIK empleando el microqueratomo para la creación del flap corneal

La cirugía se realiza con anestesia tópica (lidocaína al 2%). Se limpia el ojo y la piel con povidona yodada y se colocan el paño quirúrgico estéril y un blefarostato rígido. Se realizan dos marcas asimétricas con violeta de genciana en la córnea. Se realiza el corte en la córnea con el microqueratomo M2 de Moria (Moria SA, Antony, Francia) para obtener un flap corneal de bisagra superior. Se levanta el flap con una espátula, se seca el lecho estromal con una hemosteta y se centra el marcador del rastreo ocular en la pupila. La ablación se realiza con el láser excimer Esiris Schwind (Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim, Alemania), programando una zona óptica de entre 6 y 7 mm, en función del tamaño pupilar del paciente en condiciones mesópicas, y con una zona de transición automáticamente determinada por el láser. Una vez finalizada la ablación, el lecho estromal se lava con BSS y con la misma cánula de irrigación se recoloca el flap en su lugar, alineándolo con las marcas corneales realizadas al inicio de la cirugía. Se aplican gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) y de antiinflamatorio no esteroideo (ketorolaco trometamol 5mg/ml) y se retiran el blefarostato y el paño quirúrgico.

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

4b. Técnica LASIK empleando el láser de femtosegundo para la creación del flap corneal

La cirugía se realiza con anestesia tópica (lidocaína 2%). Se desinfecta el ojo y la piel con povidona yodada y se colocan el paño quirúrgico estéril y un blefarostato rígido. Se emplea el láser de femtosegundo IntraLase de 60 kHz (IntraLase Corp., Irvine, California, Estados Unidos) para la creación del flap corneal de bisagra superior. Los parámetros del IntraLase empleados en todos los pacientes fueron: un nivel de energía de 0.9 μ J para la fotodisrupción del estroma corneal para la obtención del flap, una energía de 0.9 μ J para la creación de los bordes del flap, una separación entre los impactos del láser de 7 μ m, un ángulo de corte de 70 grados para la creación de los bordes del flap y un ángulo de 50 grados para la creación de la bisagra. En todos los casos, el grosor del flap corneal se programó en 100 μ m y el diámetro del mismo en 9 mm (salvo en el caso de la técnica del *mini-flap*, en la que como veremos más adelante, el diámetro del flap se fijó en 7 mm).

Tras la creación del flap, éste se levanta con una espátula, se seca el lecho estromal con una hemosteta y se centra el marcador del rastreo ocular en la pupila. La ablación se realiza con el láser excimer Esiris Schwind (Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim, Alemania) programando una zona óptica de entre 6 y 7.5 mm, en función del tamaño pupilar del paciente en condiciones mesópicas, y con una zona de transición automáticamente determinada por el láser. Una vez finalizada la ablación, el lecho estromal se lava con BSS y con la misma cánula de irrigación se recoloca el flap en su lugar. Se aplican gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) y de antiinflamatorio no esteroideo (ketorolaco trometamol 5mg/ml) y se retiran el blefarostato y el paño quirúrgico.

La medicación postoperatoria consiste en gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) aplicadas cuatro veces al día durante la primera semana tras la cirugía y de corticoide (dexametasona alcohol 1mg/ml) aplicadas seis veces al día durante ese mismo periodo de tiempo. A partir de ese momento, se suspenden dichas gotas y se aplican sólo lágrimas artificiales. El motivo de pautar una mayor dosis de corticoide tópico durante la primera semana de postoperatorio cuando se emplea el láser de femtosegundo que cuando se usa el microqueratomo (seis veces al día en el caso del láser de femtosegundo y cuatro veces al día en el caso del microqueratomo) es la reducción del riesgo de DLK, ya que la incidencia de esta complicación postoperatoria es mayor cuando se emplea el láser de

femtosegundo que cuando se emplea el microqueratomo para la creación del flap corneal¹⁸¹.

4c. Técnica LASEK

La cirugía se realiza con anestesia tópica (lidocaína 2%). Se limpia el ojo y la piel con povidona yodada y se colocan el paño quirúrgico estéril y un blefarostato rígido. Se coloca un marcador semi-cortante de 7 mm (ASICO, Westmont, Illinois, Estados Unidos) en la córnea, centrado en la pupila. Se instila una solución de etanol al 20% diluido en BSS dentro del marcador y se deja actuar durante 40 segundos. Para retirarlo se utiliza una hemosteta que absorba la mayor parte del alcohol antes de quitar el marcador y lavar la superficie ocular con abundante BSS. Con una hemosteta seca se delimitan los bordes definidos por el marcador y con una cuchilla tipo Crescent (Alcon Surgical, Orlando, Florida, Estados Unidos) se levanta el flap epitelial, dejándolo unido a las 12h. El lecho estromal se seca con una hemosteta y se centra el marcador de rastreo ocular en la pupila. La ablación se realiza con el láser excimer Esiris Schwind (Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim, Alemania) utilizando el nomograma para PRK. En aquellos pacientes en los que se utiliza MMC, se realiza un ajuste para evitar la hipercorrección, restando un 10% al defecto esférico programado. Se programó una zona óptica de entre 6 y 7.5 mm, en función del tamaño pupilar en condiciones mesópicas de iluminación, con una zona de transición automáticamente determinada por el láser. Una vez finalizada la ablación, en aquellos pacientes en los que se utiliza MMC (la MMC se emplea cuando la profundidad de ablación del láser excimer supera las 50 μm), se aplica ésta diluida al 0.02% sobre el lecho estromal durante 15 segundos por cada 50 μm de ablación, siendo muy cuidadoso de que no gotee al flap epitelial ni al limbo.

Tras esto (o una vez finalizada la ablación si no se aplica MMC) el lecho estromal se lava con BSS y con la misma cánula de irrigación se recoloca el flap epitelial de forma que cubra el área ablacionada. Se coloca con cuidado una LC terapéutica (Acuvue, Johnson & Johnson Vision Care Inc., Jacksonville, Florida, Estados Unidos), se aplican gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) y de antiinflamatorio no esteroideo (ketorolaco trometamol 5mg/ml) y se retiran el blefarostato y el paño quirúrgicos.

La medicación postoperatoria consiste en gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) y de corticoide (dexametasona alcohol 1mg/ml) aplicadas cuatro veces al día

hasta que se completa la reepitelización. Una vez finalizada ésta, se retira la LC terapéutica y se suspende el tratamiento antibiótico tópico. Las gotas de corticoide se reducen a partir de entonces según la siguiente pauta: tres veces al día durante el primer mes, dos veces al día durante los quince días siguientes, una vez al día la siguiente quincena y se suspenden.

4d. Seguimiento postoperatorio

El seguimiento postoperatorio es común a todas las técnicas quirúrgicas realizadas. Dichas revisiones se realizan al día siguiente, a la semana y a los tres meses de la cirugía. Además cuando se realiza una cirugía LASEK se programa una revisión adicional al mes de la cirugía. En estas revisiones, dos optometristas, enmascarados para la refracción preoperatoria y la técnica quirúrgica, registran la AVsc. En la revisión de los tres meses, registran además la AVcc y la refracción manifiesta y ciclopléjica. Las exploraciones específicas de cada estudio se indicarán en sus subapartados correspondientes. El punto final utilizado en la toma de AV es 1.5 (notación decimal). Todos los pacientes son graduados en la misma habitación con la luz ajustada a condiciones mesópicas.

5) Datos generales de análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa “Statview SE + Graphics”TM (Abacus Concepts Inc., Berkeley, California, Estados Unidos).

La analítica descriptiva incluyó el cálculo de la media, error estándar, desviación estándar y rango. Los parámetros cuantitativos se expresan por el valor de la media \pm la desviación estándar, ocasionalmente seguido del rango entre paréntesis.

Para la comparación entre grupos se emplearon diferentes tests estadísticos dependiendo del tipo de variable y del número de casos. Se especifican en cada subapartado.

Aunque para el análisis estadístico se empleó la AV en escala logMAR, en los estudios la AV se expresa en notación decimal para facilitar la interpretación de los resultados. La significación estadística se estableció en un valor de $P \leq 0.05$.

6) Criterios de inclusión, seguimiento y análisis estadístico específicos de cada estudio

6a. Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos tras LASIK: microqueratomo mecánico versus láser de femtosegundo

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de 3,826 ojos que habían sido sometidos a cirugía refractiva corneal tipo LASIK para corregir un defecto refractivo miópico con o sin astigmatismo asociado; de ellos, 1,725 ojos fueron intervenidos de LASIK mecánico y 2,101 ojos fueron intervenidos de femto-LASIK. En los pacientes en edad de presbicia, en los que se había programado una situación óptica de monovisión convencional, sólo el ojo dominante (programado para emetropía) fue incluido en el estudio.

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

En todos los procedimientos se aplicó el siguiente nomograma de ablación edad-dependiente proporcionado por el fabricante. Para bajas miopías (< -4 D), se aplicó una hipercorrección de 1D sobre la ablación esférica en los pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 40 años, y una hipercorrección de 0.5D en los pacientes >40 años. Para miopías entre -4 D y -7 D, se aplicó una hipercorrección de 0.5D en los pacientes de entre 18 y 40 años, y una hipercorrección de 0.25D en los pacientes >40 años. Para miopías superiores a las -7 D, no se hicieron ajustes adicionales en el nomograma sobre la ablación esférica en los pacientes entre 18 y 40 años, y se aplicó una hipocorrección de 0.5D en los pacientes > 40 años.

Para analizar la influencia de la edad en el resultado visual y refractivo de cada técnica quirúrgica (microqueratomo o láser de femtosegundo), se empleó el análisis de regresión lineal. Posteriormente, los pacientes fueron divididos en dos grupos en base al

nomograma edad-dependiente aplicado: un grupo incluía a todos los pacientes de edades comprendidas entre los 18 y 40 años, y el otro grupo incluía a todos los pacientes mayores de 40 años. Se utilizó entonces el test *t* de Student de dos colas para datos no pareados con el fin de comparar, en cada grupo de edad, los resultados visuales y refractivos obtenidos a los tres meses con el LASIK mecánico y el femto-LASIK.

6b. Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos de la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y no aleatorizado de 1,374 ojos que habían sido sometidos a cirugía refractiva corneal tipo LASEK con uso intraoperatorio de MMC, para corregir un defecto refractivo miópico con o sin astigmatismo asociado. En los pacientes en edad de presbicia, en los que se había programado una situación óptica de monovisión convencional, sólo el ojo dominante (programado para emetropía) fue incluido en el estudio.

En todos los procedimientos se aplicó el nomograma de ablación edad-dependiente proporcionado por el fabricante (este nomograma está descrito en el apartado 6a). Una vez aplicado dicho nomograma edad-dependiente, se realizaba un ajuste adicional por el hecho de emplear MMC, restando un 10% al defecto esférico programado, con el fin de evitar hipercorrección. El criterio para emplear MMC durante la cirugía LASEK era que la ablación fuera $\geq 50 \mu\text{m}$. Así al concluir la ablación estromal, se aplicaba MMC al 0.02% durante 15 segundos por cada $50 \mu\text{m}$ de ablación.

Para analizar el efecto de la edad en los resultados visuales y refractivos de la técnica quirúrgica LASEK + MMC, los pacientes fueron divididos en dos grupos, en base al nomograma edad-dependiente aplicado. Un grupo incluía a todos los pacientes de edades comprendidas entre los 18 y los 40 años, y el otro grupo incluía a todos los pacientes mayores de 40 años.

Para evaluar la influencia de la edad en el resultado visual y refractivo final, se empleó el análisis de regresión lineal. Las comparaciones estadísticas entre grupos se realizaron empleando el test *t* de Student de dos colas para datos no pareados.

6c. Influencia de la edad en la recuperación visual postoperatoria tras la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y no aleatorizado de 1,096 ojos que habían sido sometidos a cirugía refractiva corneal tipo LASEK con uso intraoperatorio de MMC, para corregir su miopía con o sin astigmatismo asociado. El criterio para ser incluido en el estudio era alcanzar una AVcc preoperatoria de 1.0 (notación decimal). En los pacientes en edad de presbicia, en los que se había programado una situación óptica de monovisión convencional, sólo el ojo dominante (programado para emetropía) fue incluido en el estudio.

En todos los procedimientos se aplicó el nomograma de ablación edad-dependiente proporcionado por el fabricante y ya mencionado en el apartado 6a. Además, se realizaba un ajuste adicional por el hecho de emplear MMC, restando un 10% al defecto esférico programado, con el fin de evitar hipercorrección.

Para analizar el efecto de la edad en la recuperación visual postoperatoria de la técnica quirúrgica LASEK + MMC, los pacientes fueron divididos en dos grupos, en base al nomograma edad-dependiente aplicado. Un grupo incluía a todos los pacientes de edades comprendidas entre los 18 y los 40 años, y el otro grupo incluía a todos los pacientes mayores de 40 años.

Las revisiones se programaron al día siguiente de la cirugía, a la semana, al mes y a los 3 meses. Un observador enmascarado registró la AVsc en cada revisión postoperatoria y a los 3 meses se les realizó una revisión completa que incluía la AVsc, la AVcc y el defecto refractivo residual. Comparamos las medidas de la AVsc entre los dos grupos de edad en cada revisión postoperatoria. Las comparaciones estadísticas se realizaron con el test *t* de Student de dos colas para datos no pareados.

6d. Resultados visuales de la monovisión inducida por LASIK en pacientes afectados de miopía y presbicia

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, no aleatorizado, con observador enmascarado, en el que se incluyeron 37 pacientes consecutivos que iban a ser sometidos

a cirugía refractiva tipo LASIK mecánico en ambos ojos, programado para inducir monovisión. Los criterios de inclusión fueron: edad > 45 años, esfera < -6 D, cilindro < 3D. Además de los criterios de exclusión generales anteriormente expuestos, en este estudio también se excluyeron pacientes afectados de ambliopía y aquellos que presentaban cualquier alteración de la motilidad ocular.

En todos los casos se programó una “monovisión convencional” de manera que el ojo dominante se seleccionaba para la visión de lejos y el ojo no dominante para la visión de cerca. La dominancia ocular se determinó empleando el test de “apuntar con el dedo”, en el que el paciente con los dos ojos abiertos debe apuntar con el dedo índice de su mano dominante hacia un objeto situado delante de él. El ojo que está alineado con el dedo índice y el objeto señalado es considerado el ojo dominante.

En todos los casos el ojo dominante se programaba para lograr la emetropía, mientras que la refracción residual miópica programada en el ojo no dominante variaba en función de la edad del paciente, siguiendo el siguiente nomograma: pacientes de edades comprendidas entre los 46 y los 50 años, -1D; pacientes entre 51 y 55 años, -1.25 D; y pacientes > 55 años, -1.50D.

Además de las revisiones postoperatorias habituales tras LASIK (al día siguiente de la cirugía, a la semana y a los 3 meses) se programó otra revisión a los 6 meses de la cirugía, para valorar en ese momento los resultados visuales de la monovisión. La decisión de hacer dicha evaluación a los 6 meses y no antes, se basa en la experiencia de que la visión binocular en una situación de monovisión tiende a mejorar tras un proceso de neuroadaptación ^{358, 406-408}.

Para evaluar de una forma más exhaustiva los resultados visuales que proporciona la monovisión inducida por LASIK, decidimos medir no solamente la AV espontánea binocular tanto de lejos como de cerca, sino también otros aspectos de la visión binocular como son la sensibilidad al contraste y la estereopsis.

Para evaluar la visión binocular, a todos los pacientes se les realizaba la misma exploración que incluía la AVsc binocular de lejos utilizando el New ETDRS (logarithm VA chart 2000 for testing at 3 meters; Precision Vision Inc., La Salle, Illinois, Estados Unidos), la AVsc binocular de cerca utilizando el New ETDRS (for testing at 40 cm, Precision Vision Inc.), la AVsc binocular de cerca utilizando un test de lectura (Precision Vision Inc.) y la distancia espontánea de lectura del paciente.

Para evaluar la sensibilidad al contraste de la visión binocular de lejos se empleó el test CSV-1000 ETDRS (Vector Vision Inc, Greenville, Ohio, Estados Unidos), que evalúa la sensibilidad al contraste en las frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 ciclos por grado. Para evaluar la sensibilidad al contraste de la visión binocular de cerca se empleó el test 10% low-contrast-sensitivity ETDRS (Precision Vision Inc.).

La fusión macular sensorial se evaluó usando el test de las 4 luces de Worth situado a 3 metros de distancia del paciente. Para evaluar la estereopsis en visión lejana, se le colocaban al paciente unas gafas polarizadas disociativas y se le mostraba un test polarizado compuesto por dos líneas, situado a 3 metros de distancia. Las gafas polarizadas disociativas permiten que cada ojo sólo vea una de las dos líneas del test, de manera que si el paciente ve las dos líneas y además aprecia que una de ellas está más marcada que la otra, se considera que el paciente tiene estereopsis lejana.

Para evaluar la supresión en visión cercana, se empleó un test polarizado compuesto por dos círculos concéntricos y dos líneas de letras (Acuity Suppression Rx Vectogram, Stereo Optical Company Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos); si el paciente, llevando gafas polarizadas disociativas, percibe que uno de los círculos y una de las líneas de letras están más marcados que los otros, se considera que no hay supresión. Finalmente, para evaluar la estereopsis en visión cercana, se empleó el test TNO (Stereo Optical Company Inc.).

Una vez realizadas todas estas pruebas, repetíamos los mismos tests a los mismos pacientes (grupo control) evaluando los resultados visuales que estos mismos pacientes hubiesen obtenido si la monovisión no hubiese sido inducida. Para ello, primeramente corregíamos con gafas el defecto residual miópico inducido en el ojo no dominante (es decir, simulábamos la mejor agudeza visual corregida -MAVC- de lejos) y repetíamos los tests binoculares de lejos. Posteriormente, corregíamos con gafas la presbicia en los dos ojos (simulando la MAVC de cerca) y repetíamos los tests binoculares de cerca. De esta manera comparamos los resultados visuales obtenidos con la monovisión con los resultados visuales que estos mismos pacientes hubiesen alcanzado sin monovisión.

Las comparaciones estadísticas entre grupos se realizaron con el test *t* de Student de dos colas para datos no pareados.

6e. Incidencia de retratamientos en pacientes intervenidos de LASIK con monovisión inducida

Realizamos un estudio observacional y retrospectivo de 457 pacientes (914 ojos) que habían sido sometidos a cirugía LASIK mecánico bilateral asociado a monovisión, para corregir su miopía y compensar su presbicia.

El criterio de inclusión era tener una edad ≥ 40 años y un defecto refractivo miópico bilateral. Además de los criterios de exclusión generales previamente expuestos, se excluyeron pacientes con ambliopía o trastornos de la motilidad ocular, aquellos con monovisión fisiológica, y aquellos que previamente a la cirugía ya estaban adaptados a una situación de monovisión, bien con gafas o con LC. Además, a ningún paciente se le realizó una prueba preoperatoria de tolerancia de la monovisión con LC.

La dominancia ocular se determinó empleando el test de “apuntar con el dedo”, en el que el paciente con los dos ojos abiertos debe señalar un objeto con el dedo índice de su mano dominante. El ojo que está alineado con el dedo índice y el objeto señalado es considerado el ojo dominante. En todos los casos se programó una monovisión convencional, de manera que el ojo dominante era corregido buscando un resultado refractivo de emetropía. Mientras, el ojo no dominante era intencionadamente hipocorregido (quedando así miope), siguiendo el siguiente nomograma edad-dependiente: pacientes de edades comprendidas entre 40 y 45 años, -0.5D; pacientes entre 46 y 50 años, -1.0D; pacientes > 50 años, -1.50D.

A los 6 meses de la cirugía se evaluó la incidencia total de retratamientos, la incidencia de retratamientos en el ojo dominante, y la incidencia de retratamientos realizados en el ojo no dominante para revertir la monovisión (por intolerancia de la misma) a una situación de emetropía bilateral. Asimismo, se analizaron las causas de retratamiento en cada grupo de edad.

6f. Creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK

Se comunican aquí los resultados visuales de los diez primeros casos operados en la clínica con una nueva técnica refractiva bautizada como “mini-flap”, para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK. Para ello, se empleó el láser de femtosegundo con el fin de crear un flap más fino y de menor diámetro que el flap original creado en su día con el microqueratomo.

Además del estudio preoperatorio completo descrito anteriormente, en estos casos era obligatorio realizar una OCT de segmento anterior (Visante; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California, Estados Unidos) para determinar el espesor y diámetro del flap creado con el microqueratomo en la cirugía LASIK original (fig. 16). Se consideraba criterio de exclusión la presencia de un flap de pequeño diámetro o descentrado, donde un nuevo flap de 7 mm pudiera quedar cerca del borde del flap original. Los criterios de inclusión fueron: tener una regresión refractiva estable, con topografía normal, y que el intervalo entre el LASIK original y la creación del mini-flap fuese de al menos 5 años.

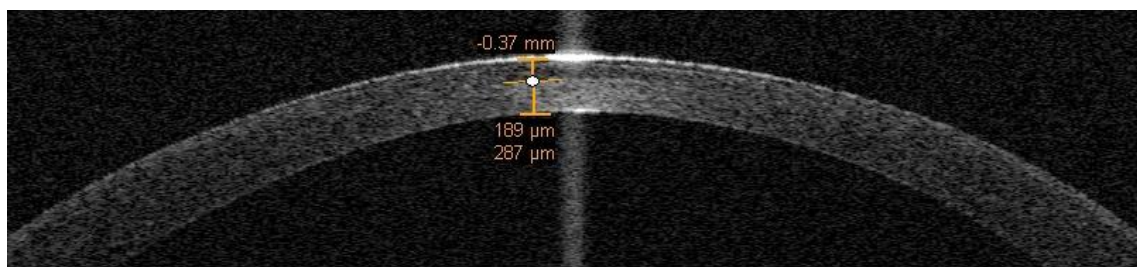


Fig. 16. Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (Visante, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) preoperatoria de la córnea. La interfase del flap se identifica con facilidad, por lo que es posible determinar el espesor del flap original.

La técnica se realizó tal y como se describe en el apartado *técnica quirúrgica LASIK empleando el láser de femtosegundo*. En todos los casos, el grosor del mini-flap corneal se predeterminó en 100 μm y el diámetro del mismo en 7 mm. Una vez creado y levantado el nuevo flap, se realizaba una paquimetría intraoperatoria (OcuScan RXP, Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth, Texas, Estados Unidos) para comprobar que existía suficiente espesor estromal para aplicar la ablación con el láser excimer.

6g. LASEK para el tratamiento de la refracción residual tras lensectomía

Realizamos un estudio observacional y retrospectivo de 79 ojos que habían sido sometidos a cirugía refractiva tipo LASEK para corregir un defecto refractivo residual tras una cirugía de catarata con implantación de una lente intraocular monofocal o multifocal. El criterio de inclusión era tener un defecto refractivo que al ser corregido mejorase la AV, con topografía normal. Además se esperaba hasta los 3 meses de la lensectomía para realizar el tratamiento LASEK.

La cirugía se realizó tal y como se describe en el apartado *técnica quirúrgica*. El criterio para emplear MMC durante la cirugía LASEK era que la ablación fuera $\geq 50 \mu\text{m}$. Así al concluir la ablación estromal, se aplicaba MMC al 0.02% durante 15 segundos por cada 50 μm de ablación.

Las revisiones se programaron al día siguiente de la cirugía, a la semana, al mes y a los 3 meses. Un observador enmascarado registró la AVsc en cada revisión postoperatoria y a los 3 meses se les realizó una revisión completa que incluía la AVsc, la AVcc y el defecto refractivo residual.

RESULTADOS

1) Influencia de la edad en el resultado visual y refractivo tras LASIK: microqueratomo versus láser de femtosegundo

Se incluyeron 3,826 ojos consecutivos que habían sido sometidos a cirugía refractiva tipo LASIK (1,725 ojos empleando el microqueratomo mecánico y 2,101 ojos empleando el láser de femtosegundo). Las Tablas 1 y 2 muestran los datos preoperatorios de los 2 grupos de edad evaluados (un grupo incluye a los pacientes de edades comprendidas entre 18 y 40 años, y el otro grupo a los pacientes mayores de 40 años).

Tabla 1. Datos preoperatorios de los 3,071 ojos de pacientes de edades comprendidas entre 18 y 40 años intervenidos de LASIK. Los datos se expresan como: media \pm desviación estándar (rango). La agudeza visual se expresa en notación decimal.

	LASIK mecánico	Femto-LASIK	Valor de P
n (ojos)	1427	1644	
Edad (años)	31.38 \pm 4.9 (18-40)	31.02 \pm 8.5 (18-40)	0.9
Refracción esférica (D)	-2.98 \pm 1.4 (-0.75 a -8.75)	-3.32 \pm 2.5 (-0.75 a -9.00)	0.0001
Cilindro (D)	-0.66 \pm 0.7 (0 a -3.75)	-0.89 \pm 2.3 (0 a -5.00)	0.0001
Equivalente esférico (D)	-3.32 \pm 1.4 (-0.75 a -9.75)	-3.67 \pm 1.3 (-0.75 a -9.75)	0.0001
AVcc	1.16 \pm 0.1 (0.6-1.25)	1.13 \pm 0.1 (0.4-1.25)	0.09

Tabla 2. Datos preoperatorios de los 755 ojos de pacientes mayores de 40 años intervenidos de LASIK. Los datos se expresan como: media \pm desviación estándar (rango). La agudeza visual se expresa en notación decimal.

	LASIK mecánico	Femto-LASIK	Valor de P
n (ojos)	298	457	
Edad (años)	46.26 \pm 4.7 (41-61)	46.09 \pm 5.1 (41-66)	0.9
Refracción esférica (D)	-3.06 \pm 1.4 (-0.75 a -8.25)	-3.29 \pm 2.3 (-0.75 a -9.25)	0.9
Cilindro (D)	-0.75 \pm 0.7 (0 a -4)	-1.11 \pm 1.1 (0 a -5)	0.001
Equivalente esférico (D)	-3.41 \pm 1.5 (-0.75 a -9.25)	-3.83 \pm 2.3 (-0.75 a -9.75)	0.001
AVcc	1.13 \pm 0.1 (0.6-1.25)	1.08 \pm 0.2 (0.4-1.25)	0.02

A los 3 meses postoperatorios, el análisis de regresión lineal mostró una correlación estadísticamente significativa entre la edad y el EE postoperatorio, tanto con el LASIK mecánico ($P=0.006$, $r^2= 0.004$) (fig. 17) como con el femto-LASIK ($P=0.0001$, $r^2=0.02$) (fig. 18), de tal manera que a mayor edad del paciente, mayor tendencia a la hipocorrección. Sin embargo, hay que tener en cuenta que dicha correlación era muy débil y por tanto, clínicamente irrelevante.

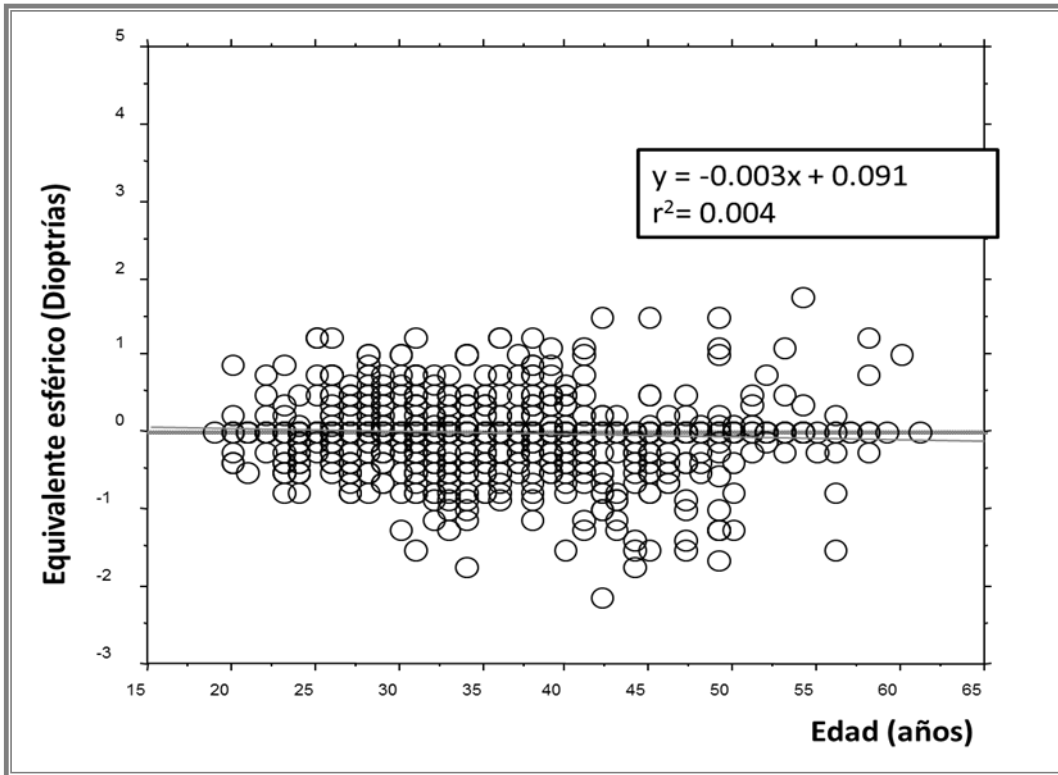


Fig. 17. Correlación entre la edad y el equivalente esférico residual obtenido tras LASIK mecánico. Correlación estadísticamente significativa ($P=0.006$).

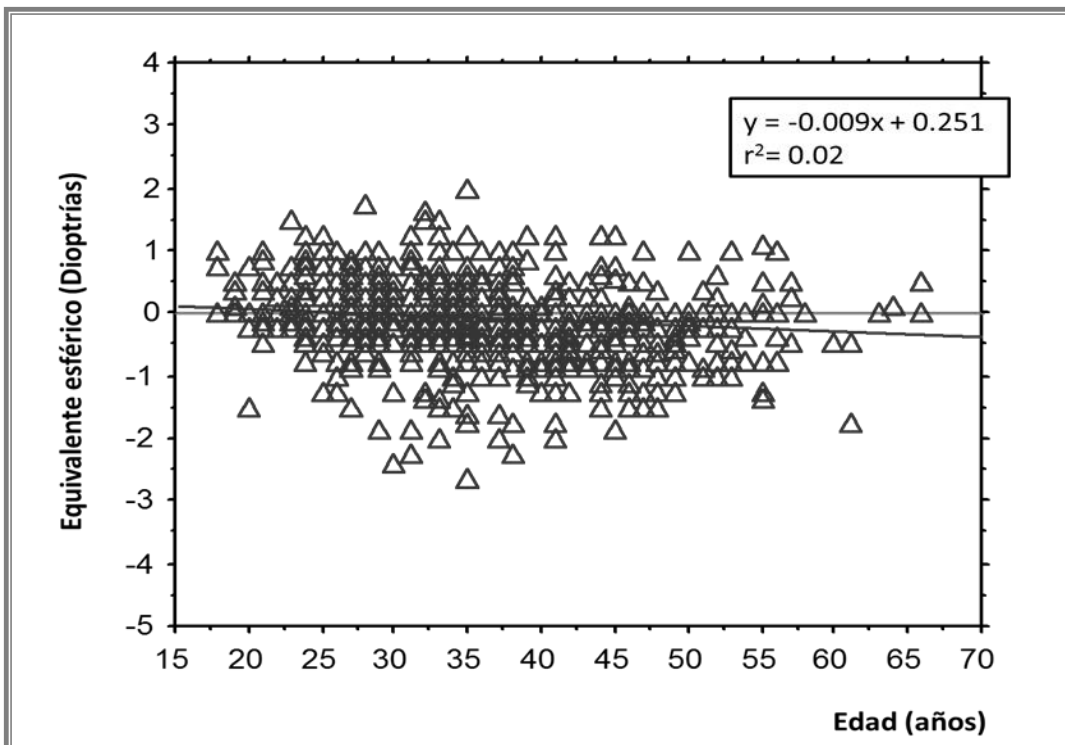


Fig. 18. Correlación entre la edad y el equivalente esférico residual obtenido tras femto-LASIK. Correlación estadísticamente significativa ($P=0.0001$).

En cuanto al índice de eficacia, el análisis de regresión lineal mostró una correlación estadísticamente significativa entre la edad y la eficacia tanto con el LASIK mecánico ($P=0.001$, $r^2=0.006$) (fig. 19) como con el femto-LASIK ($P=0.0001$, $r^2=0.01$) (fig. 20), es decir, que la eficacia del LASIK, independientemente de la técnica empleada para la creación del flap, tiende a disminuir con la edad, si bien dicha correlación es débil y por tanto, clínicamente no relevante.

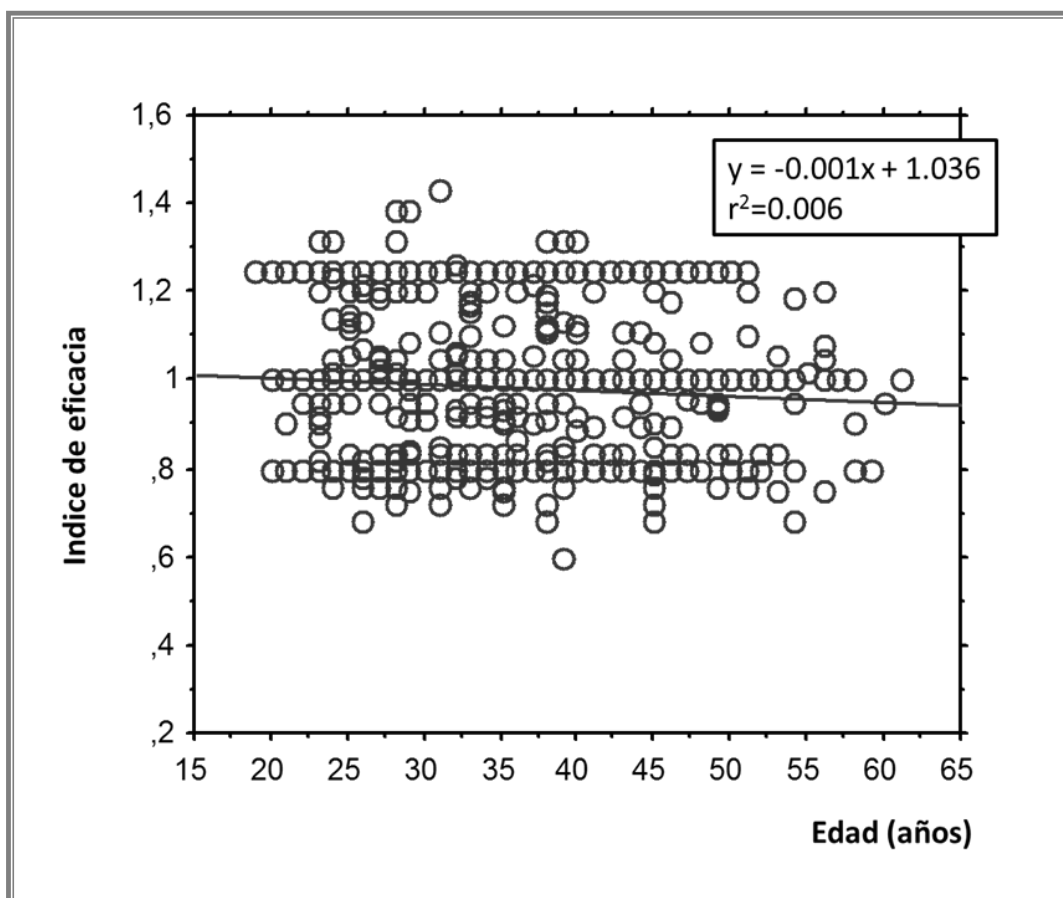


Fig.19. Correlación entre la edad y la eficacia del LASIK mecánico para la corrección de la miopía. Obsérvese que la eficacia del LASIK mecánico tiende a disminuir con la edad ($P=0.001$).

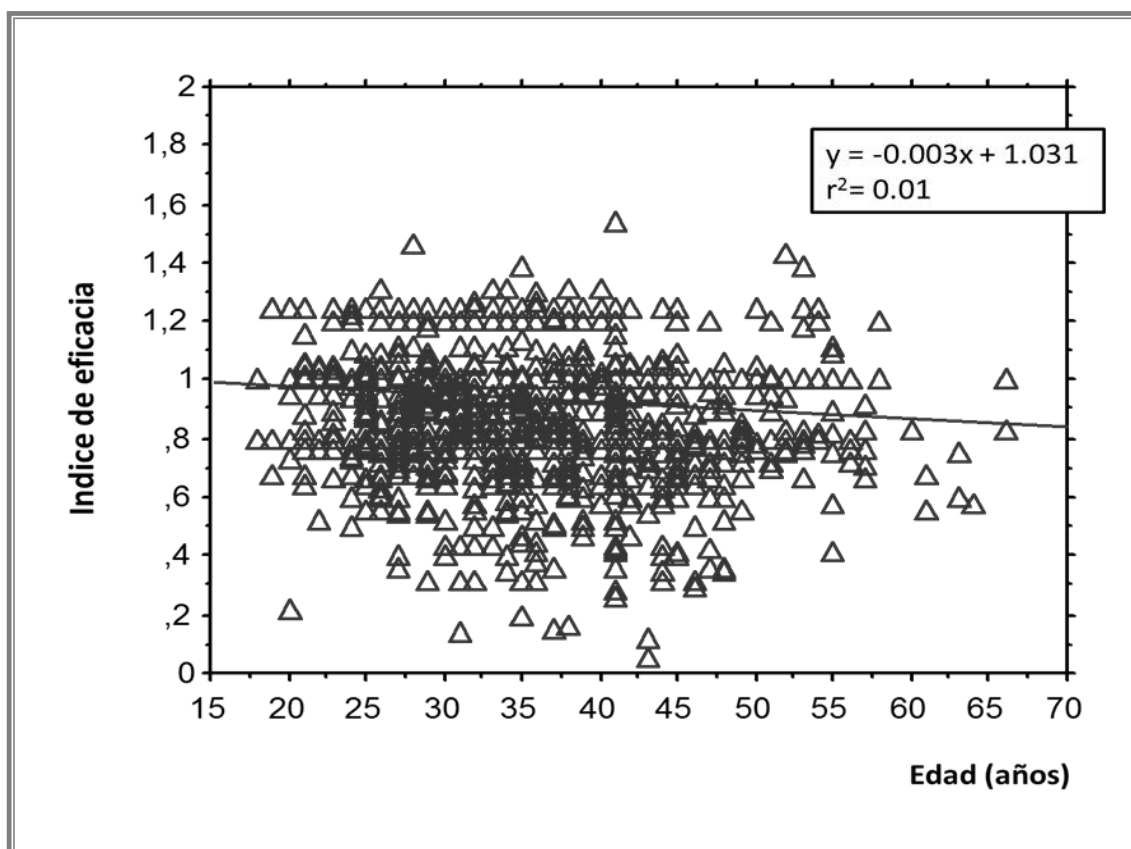


Fig. 20. Correlación entre la edad y la eficacia del femto-LASIK para la corrección de la miopía. Obsérvese que la eficacia del femto-LASIK tiende a disminuir con la edad ($P=0.0001$).

Con respecto al índice de seguridad, el análisis de regresión lineal detectó una correlación significativa entre la edad y la seguridad del LASIK mecánico ($P=0.0001$, $r^2=0.05$), es decir, que los pacientes de mayor edad tienen más tendencia a perder líneas de AVcc tras el LASIK mecánico, si bien esta correlación era muy débil, y por tanto, clínicamente irrelevante. Sin embargo, el análisis de regresión lineal no detectó significación estadística entre la edad y la seguridad del femto-LASIK ($P=0.09$), es decir, el riesgo de perder líneas de AVcc tras el femto-LASIK no parece estar influenciado por la edad del paciente.

Las Figuras 21 y 22 muestran la predictibilidad tanto del LASIK mecánico como del Femto-LASIK en los dos grupos de edad evaluados. La predictibilidad, definida como el porcentaje de ojos que se encuentran en $\pm 0.5D$ con respecto a la emetropía, es significativamente mayor en el grupo de pacientes jóvenes, independientemente de la técnica utilizada para la creación del flap ($P=0.001$ en el LASIK mecánico; $P=0.01$ en el femto-LASIK) (fig. 21). Con respecto al número de ojos que se encuentran en $\pm 1D$ con respecto a la emetropía, la predictibilidad del LASIK mecánico es significativamente mayor en el grupo de los pacientes jóvenes ($P=0.03$) mientras que la predictibilidad del femto-LASIK es similar independientemente de la edad del paciente, tal y como se muestra en la Figura 22.

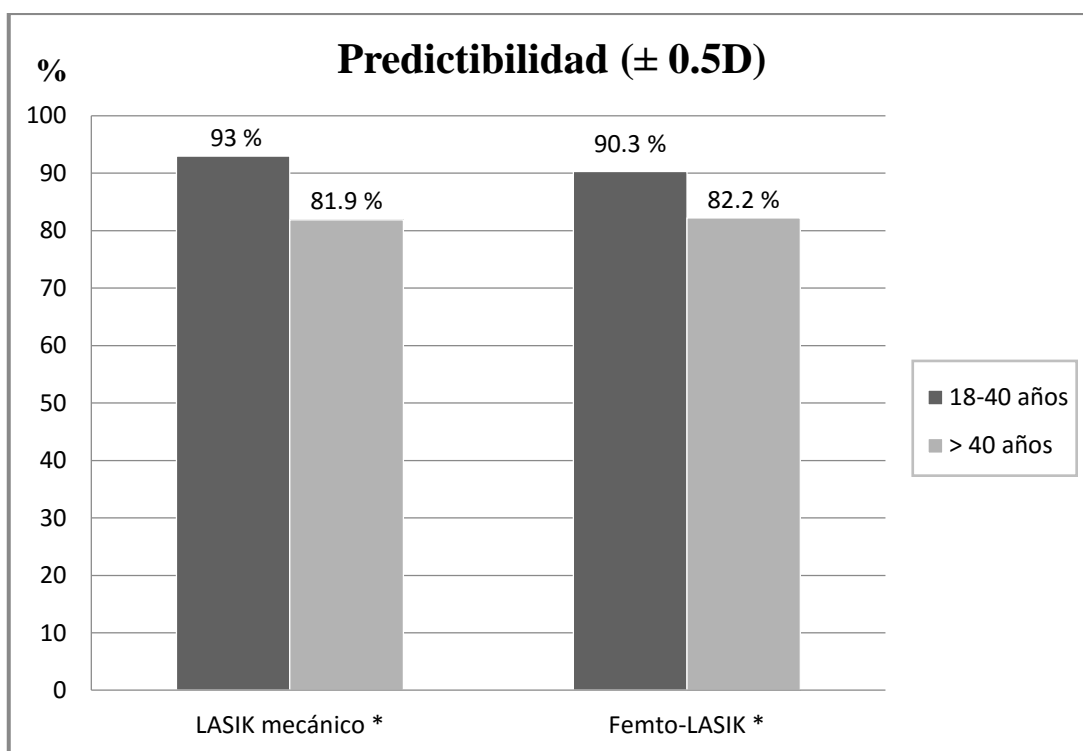


Fig. 21. Predictibilidad ($\pm 0.5D$) del LASIK mecánico y femto-LASIK en los pacientes jóvenes (18-40 años) y mayores (> 40 años). *Diferencia estadísticamente significativa.

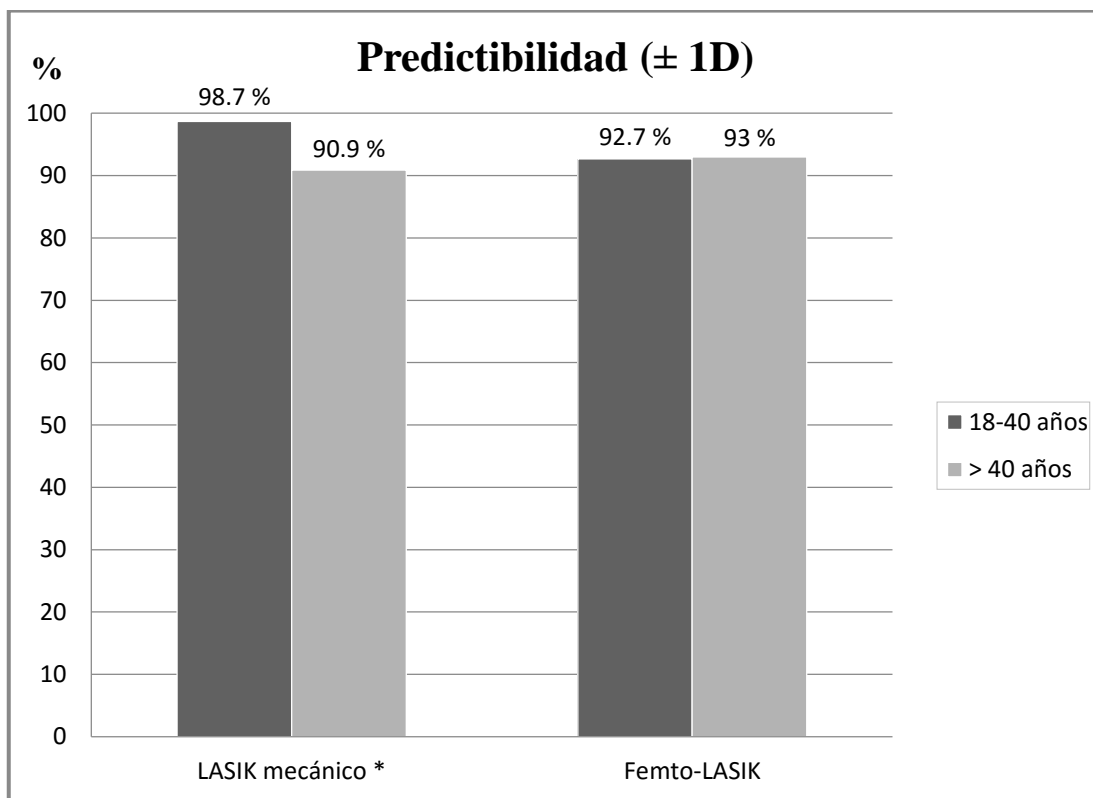


Fig. 22. Predictibilidad ($\pm 1D$) del LASIK mecánico y femto-LASIK en los pacientes jóvenes (18-40 años) y mayores (> 40 años). *Diferencia estadísticamente significativa.

Asimismo, evaluamos la influencia de la técnica utilizada para la creación del flap (microqueratomo o láser de femtosegundo) en el resultado refractivo de cada grupo de edad.

La Tabla 3 muestra los resultados visuales y refractivos postoperatorios del LASIK mecánico y el femto-LASIK en los pacientes de entre 18 y 40 años. No se encontraron diferencias significativas en el defecto refractivo residual ni en la AVcc postoperatoria. La AVsc postoperatoria y el índice de eficacia eran significativamente mejores en el grupo de LASIK mecánico, aunque las diferencias eran muy pequeñas y probablemente clínicamente no relevantes. Sin embargo, el índice de seguridad era significativamente mayor ($P=0.01$) con el femto-LASIK.

Tabla 3. Resultados visuales y refractivos a los 3 meses postoperatorios tras LASIK mecánico y femto-LASIK en los 3,701 ojos de pacientes de entre 18 y 40 años. Los datos se expresan como: media \pm desviación estándar (rango). La agudeza visual se expresa en notación decimal.

	LASIK mecánico	Femto-LASIK	Valor de P
AVsc	1.09 \pm 0.2 (0.3-1.25)	1.07 \pm 0.1 (0.3-1.25)	0.02
Equivalente esférico (D)	+0.01 \pm 0.3 (-1.75 a +1.25)	-0.01 \pm 0.1 (-2.25 a +1.50)	0.9
AVcc	1.14 \pm 0.2 (0.5-1.25)	1.13 \pm 0.1 (0.4-1.25)	0.9
Eficacia	1.07 \pm 0.2	0.93 \pm 0.1	0.001
Seguridad	0.96 \pm 0.2	0.98 \pm 0.1	0.01
Predictibilidad			
$\pm 0.5 D$	93.0% (1,327 ojos)	90.3% (1,485 ojos)	0.03
$\pm 1 D$	98.7% (1,409 ojos)	92.7% (1,524 ojos)	0.001

Los cambios en la AVcc se muestran en la Figura 23. 41 ojos (2.9%) en el grupo de LASIK mecánico frente a 53 ojos (3.2%) en el grupo de femto-LASIK ganaron 1 o más líneas de AVcc. 57 ojos (4.0%) en el grupo de LASIK mecánico frente a 97 ojos (5.9%) en el grupo de femto-LASIK perdieron 1 o más líneas de AVcc.

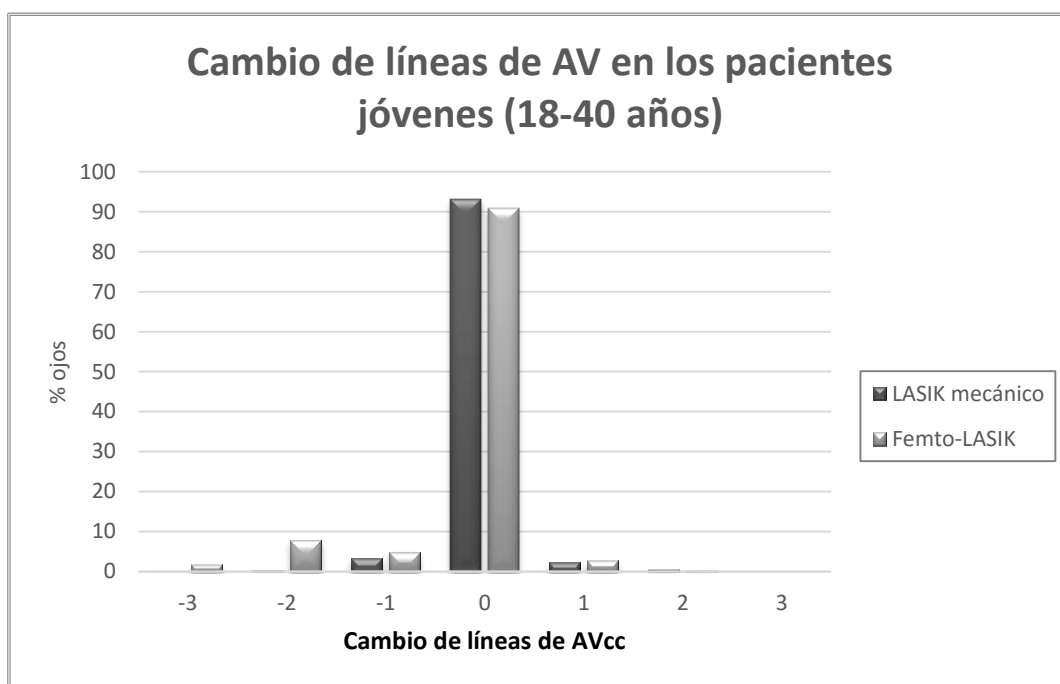


Fig. 23. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección tras LASIK en pacientes entre 18 y 40 años de edad. Comparamos 1,427 ojos tratados con LASIK mecánico frente a 1,644 ojos tratados con Femto-LASIK.

El 93.0% de los ojos tratados con LASIK mecánico y el 90.3% de los ojos tratados con femto-LASIK tenían una graduación residual entre $\pm 0.5D$ con respecto a la emetropía ($P=0.03$). El 98.7% de los ojos tras LASIK mecánico y el 92.7% de los ojos tras femto-LASIK estaban entre $\pm 1D$ de la emetropía ($P=0.001$); es decir, la predictibilidad del LASIK en los pacientes jóvenes es mayor cuando se emplea el microqueratomo mecánico.

La Tabla 4 muestra los resultados visuales y refractivos obtenidos tras LASIK mecánico y femto-LASIK en los pacientes mayores de 40 años. No se detectaron diferencias significativas en la AVsc ni en la AVcc postoperatoria entre ambos procedimientos. El EE residual era ligeramente miópico con ambas técnicas, si bien la tendencia a la hipocorrección era significativamente mayor en el grupo de femto-LASIK ($P=0.04$). Sin embargo, la eficacia y la seguridad eran significativamente mejores tras femto-LASIK ($P=0.01$ y $P=0.001$, respectivamente).

Tabla 4. Resultados visuales y refractivos a los 3 meses postoperatorios tras LASIK mecánico y femto-LASIK en los 755 ojos de pacientes mayores de 40 años. Los datos se expresan como: media \pm desviación estándar (rango). La agudeza visual se expresa en notación decimal.

	LASIK mecánico	Femto-LASIK	Valor de P
AVsc	0.97 \pm 0.2 (0.15-1.25)	0.96 \pm 0.2 (0.05-1.25)	0.1
Equivalente esférico (D)	-0.09 \pm 0.6 (-1.75 a +1.50)	-0.18 \pm 0.6 (-2.00 a +1.50)	0.04
AVcc	1.09 \pm 0.2 (0.6-1.25)	1.07 \pm 0.2 (0.4-1.25)	0.1
Eficacia	0.87 \pm 0.2	0.89 \pm 0.2	0.01
Seguridad	0.97 \pm 0.1	1.01 \pm 0.2	0.001
Predictibilidad			
± 0.5 D	81.9% (244 ojos)	82.2% (376 ojos)	0.2
± 1 D	90.9% (271 ojos)	93.0% (425 ojos)	0.04

Los cambios en líneas de AVcc se muestran en la Figura 24. 8 ojos (2.7%) en el grupo de LASIK mecánico frente a 12 ojos (2.6%) en el grupo de femto-LASIK ganaron 1 o más líneas de AVcc. 22 ojos (7.4%) en el grupo de LASIK mecánico frente a 21 ojos (4.6%) en el grupo de femto-LASIK perdieron 1 o más líneas de AVcc.

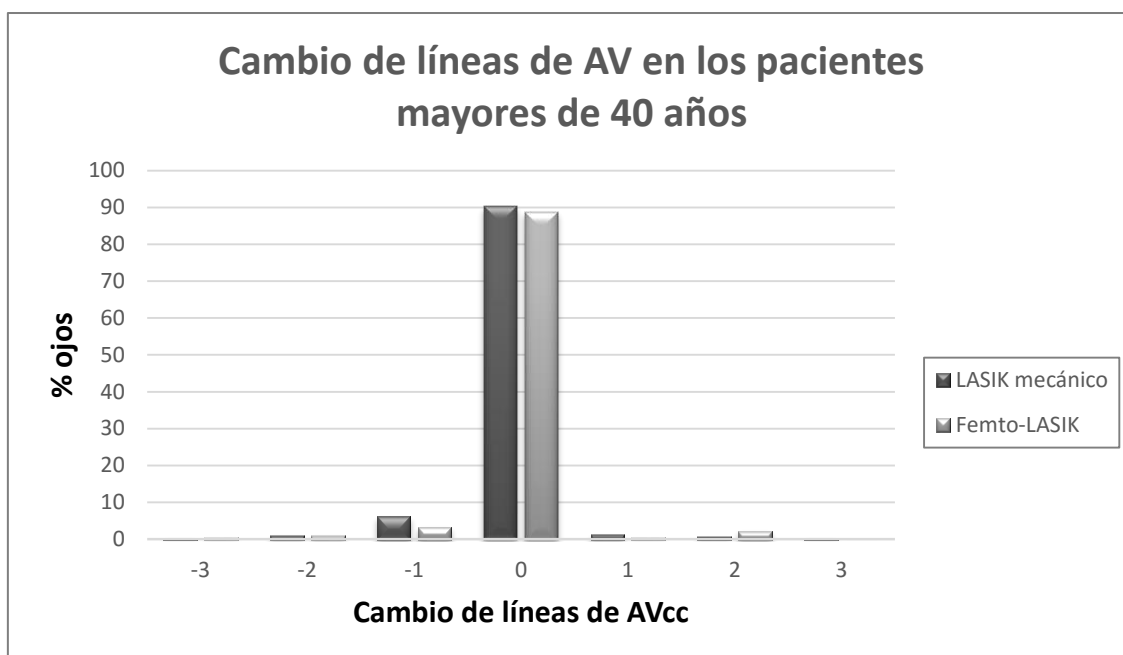


Fig. 24. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección tras LASIK en pacientes mayores de 40 años. Comparamos 298 ojos tratados con LASIK mecánico frente a 457 ojos tratados con femto-LASIK.

El 81.9% de los ojos tratados con LASIK mecánico frente al 82.2% de los ojos tratados con femto-LASIK tenían una graduación residual entre $\pm 0.5D$ con respecto a la emetropía, aunque dicha diferencia no alcanzaba significación estadística ($P=0.2$). El 90.9% de los ojos tras LASIK mecánico y el 93.0% de los ojos tras femto-LASIK estaban entre $\pm 1D$ de la emetropía ($P=0.04$); es decir, la predictibilidad del LASIK en los pacientes mayores de 40 años es levemente mejor cuando se emplea el láser de femtosegundo para la creación del flap.

2) Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos de la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C

Se incluyeron 1,374 ojos consecutivos intervenidos de cirugía refractiva tipo LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C. La edad media de los pacientes

evaluados era de 32.5 ± 7.4 años (rango, 18 a 65 años). El defecto refractivo esférico medio preoperatorio era de -4.33 ± 2.5 D (rango, -1.00 a -10.00 D). El cilindro medio preoperatorio era de -1.22 ± 1.2 D (rango, 0 a -6.50D). El EE medio preoperatorio era de -4.94 ± 2.6 D (rango, -1.00 a -10.00 D). La AVcc media preoperatoria era 1.09 ± 0.19 (rango, 0.3 a 1.25). La zona óptica de la ablación del láser era 6.25 ± 0.5 mm (rango, 5 a 7.5 mm). Los datos preoperatorios de los dos grupos de edad evaluados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos preoperatorios de los 1,374 ojos tratados con LASEK + MMC divididos en 2 grupos de edad en base al nomograma edad-dependiente aplicado. Los datos se expresan como: media \pm desviación estándar (rango). La agudeza visual se expresa en notación decimal.

	18 a 40 años	>40 años	Valor de P
n (ojos)	1163	211	
Edad (años)	30.2 ± 5.0 (18 a 40)	45.3 ± 4.9 (41 a 65)	0.00001
Refracción esférica (D)	-4.32 ± 2.5 (-1.00 a -10.00)	-4.36 ± 2.7 (-1.00 a -10.00)	0.8
Cilindro (D)	-1.14 ± 1.2 (0 a -6.5)	-1.60 ± 1.3 (0 a -5.75)	0.001
Equivalente esférico (D)	-4.89 ± 2.5 (-1.00 a -10.00)	-5.11 ± 2.7 (-1.00 a -10.00)	0.09
AVcc	1.10 ± 0.2 (0.3 a 1.25)	1.01 ± 0.2 (0.3 a 1.25)	0.0001

A los 3 meses postoperatorios, el análisis de regresión lineal mostró una correlación estadísticamente significativa pero clínicamente poco relevante entre la edad del paciente y el índice de eficacia ($P=0.0001$; $r^2=0.01$), es decir, la eficacia del LASEK + MMC tiende a disminuir con la edad. No se detectó correlación significativa entre la edad y el EE postoperatorio ($P=0.1$) ni entre la edad y el índice de seguridad ($P=0.8$).

La Figura 25 muestra el análisis de regresión lineal entre la edad del paciente y el índice de eficacia del LASEK +MMC. La Tabla 6 muestra los datos postoperatorios y la comparación entre los diferentes parámetros entre los 2 grupos de edad evaluados.

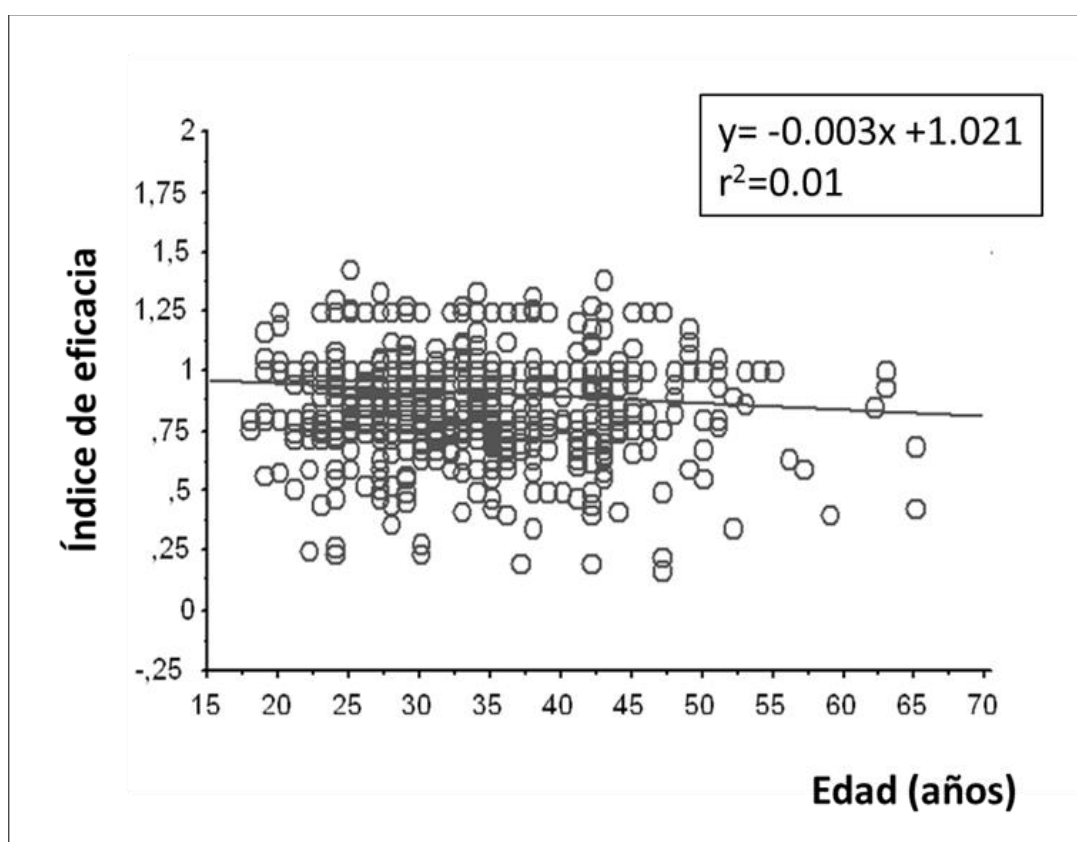


Fig. 25. Correlación entre la edad y la eficacia del LASEK con MMC para la corrección de la miopía. Obsérvese que la eficacia del LASEK tiende a disminuir de manera estadísticamente significativa con la edad ($P=0.0001$).

Tabla 6. Resultados visuales y refractivos a los 3 meses tras LASEK + MMC en los 2 grupos de edad evaluados. Los datos se expresan como: media \pm desviación estándar (rango). La agudeza visual se expresa en notación decimal.

	18 a 40 años	>40 años	Valor de P
AVsc	1.01 \pm 0.2 (0.05 a 1.25)	0.84 \pm 0.3 (0.1 a 1.25)	0.0001
Equivalente esférico (D)	+0.05 \pm 0.5 (+1.75 a -2.50)	-0.09 \pm 0.7 (+1.75 a -3.25)	0.002
AVcc	1.08 \pm 0.2 (0.3 a 1.25)	0.97 \pm 0.2 (0.3 a 1.25)	0.0001
Índice de eficacia	0.91 \pm 0.2	0.86 \pm 0.2	0.0001
Índice de seguridad	0.99 \pm 0.2	0.99 \pm 0.2	0.8
Predictibilidad			
$\pm 0.5 D$	82.1% (955 ojos)	71.1% (150 ojos)	0.0001
$\pm 1D$	94.2% (1,095 ojos)	88.6% (187 ojos)	0.001

A los 3 meses de la cirugía, tanto la AVsc como la AVcc eran significativamente mejores en el grupo de pacientes de entre 18 y 40 años ($P=0.0001$ en ambas comparaciones).

Con respecto al EE postoperatorio, se observó una leve tendencia a la hipercorrección en el grupo de pacientes jóvenes (el EE medio postoperatorio era de $+0.05 \pm 0.5D$) y en cambio, una leve tendencia a la hipocorrección en el grupo de pacientes mayores de 40 años (el EE medio postoperatorio era de $-0.09 \pm 0.7D$), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P=0.002$).

El índice de eficacia (AVsc postoperatoria / AVcc preoperatoria) era significativamente mejor en el grupo de pacientes jóvenes (0.91 ± 0.2) que en el grupo de pacientes mayores de 40 años (0.86 ± 0.2) ($P=0.0001$).

El índice de seguridad (AVcc postoperatoria / AVcc preoperatoria) era similar en ambos grupos de edad (0.99 ± 0.2) ($P=0.8$).

Los cambios en líneas de AVcc se muestran en la Figura 26. 85 ojos (7.3%) en el grupo de pacientes de entre 18 y 40 años frente a 36 ojos (17.1%) en el grupo de pacientes mayores de 40 años ganaron 1 o más líneas de AVcc. 92 ojos (7.9%) en el grupo de pacientes jóvenes (18-40 años) frente a 27 ojos (12.8%) en el grupo de pacientes mayores de 40 años perdieron 1 o más líneas de AVcc.

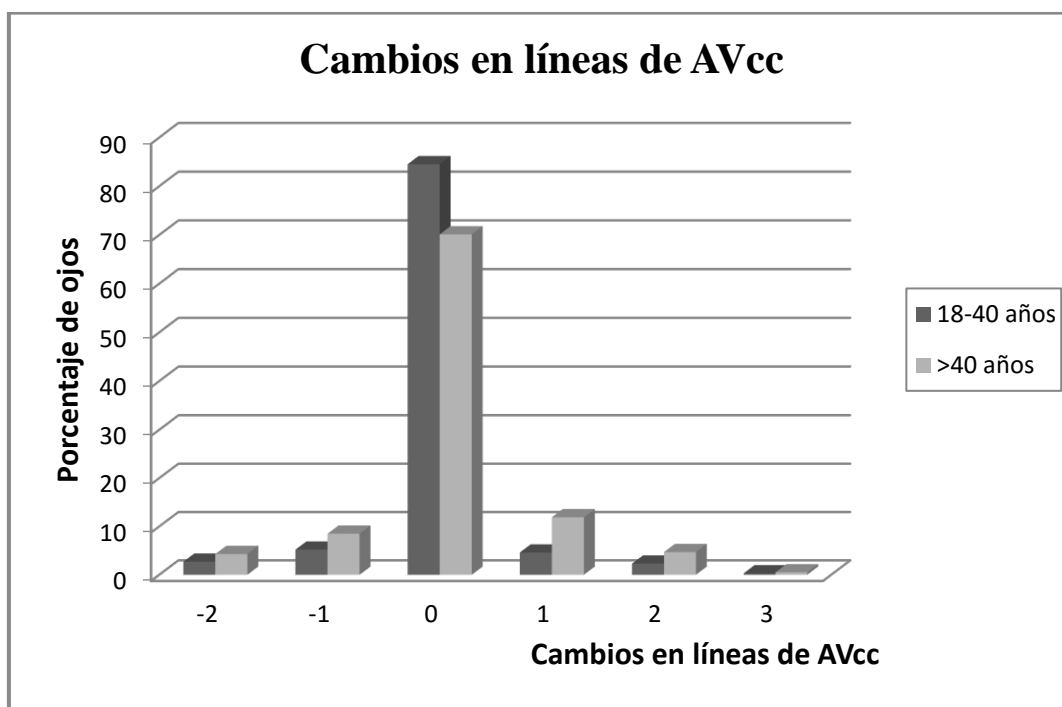


Fig. 26. Cambios en líneas de agudeza visual con corrección a los 3 meses tras LASEK + MMC en los 2 grupos de edad evaluados.

La predictibilidad de la cirugía refractiva LASEK + MMC era significativamente mayor en el grupo de pacientes jóvenes. De hecho, el 82.1% de los ojos del grupo de pacientes de entre 18 y 40 años y el 71.1% de ojos del grupo de pacientes >40 años tenían una graduación residual entre $\pm 0.50D$ de la refracción deseada ($P=0.0001$). La

predictibilidad del LASEK + MMC en los dos grupos de edad evaluados se muestra en la Figura 27.

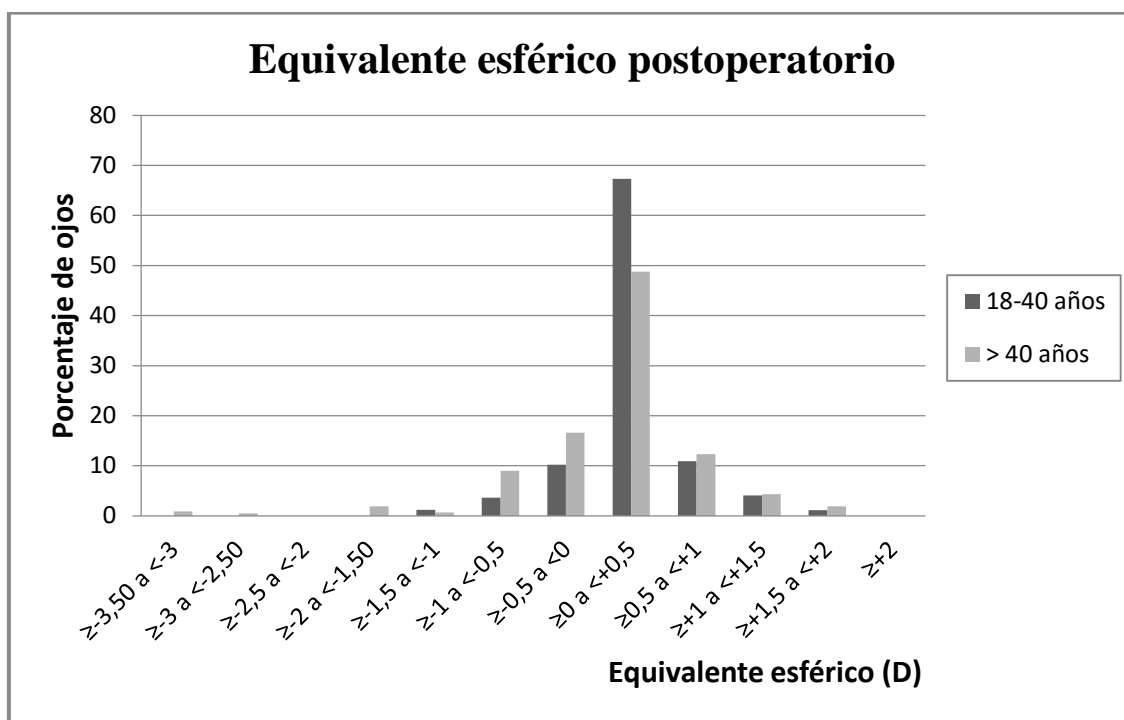


Fig. 27. Equivalente esférico postoperatorio a los 3 meses tras cirugía refractiva LASEK con MMC en los 2 grupos de edad evaluados.

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

3) Influencia de la edad en la recuperación visual postoperatoria tras cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C

Se incluyeron 1,096 ojos consecutivos que habían sido sometidos a cirugía refractiva tipo LASEK con uso intraoperatorio de MMC. Todos ellos presentaban una AVcc preoperatoria de 1.0 (notación decimal). La edad media de los pacientes evaluados era de 31.9 ± 6.8 años (rango, 18 a 65 años). El defecto refractivo esférico medio preoperatorio era de -4.02 ± 2.3 D (rango, -1.50 a -11.25 D). El cilindro medio preoperatorio era de -0.94 ± 1.0 D (rango, 0 a -5.00 D). El EE medio preoperatorio era de

-4.49 ± 2.2 D (rango, -2.00 a -11.50 D). La zona óptica de la ablación del láser era 6.30 ± 0.5 mm (rango, 5 a 7.5 mm). Los datos preoperatorios de los dos grupos de edad evaluados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Datos preoperatorios de los 1,096 ojos con AVcc preoperatoria de 1.0 que fueron sometidos a cirugía refractiva LASEK con MMC. Los ojos han sido divididos en dos grupos de edad, en base al nomograma edad-dependiente aplicado. Los datos se expresan como: media ± desviación estándar (rango). La agudeza visual se expresa en notación decimal.

	18 a 40 años	>40 años	Valor de P
n (ojos)	966	130	
Edad (años)	30.1 ± 4.9 (18 a 40)	45.1 ± 4.2 (41 a 65)	0.00001
Refracción Esférica (D)	-4.05 ± 2.3 (-2.00 a -11.25)	-3.80 ± 2.2 (-1.50 a -11.00)	0.02
Cilindro (D)	-0.90 ± 0.9 (0.00 a -5.00)	-1.18 ± 1.1 (0.00 a -5.00)	0.001
Equivalente esférico (D)	-4.50 ± 2.2 (-2.00 a -11.50)	-4.40 ± 2.1 (-2.00 a -11.00)	0.6
Zona óptica (mm)	6.32 ± 0.5 (5 a 7.5)	6.13 ± 0.5 (5 a 7.5)	0.01

La AVsc era similar en los dos grupos de edad en los días 1 y 7 tras la cirugía LASEK + MMC ($P>0.05$). Al mes y a los 3 meses de la cirugía, la AVsc era significativamente mejor en el grupo de pacientes de entre 18 y 40 años ($P=0.001$, tanto al mes como a los 3 meses), tal y como se muestra en la Figura 28.

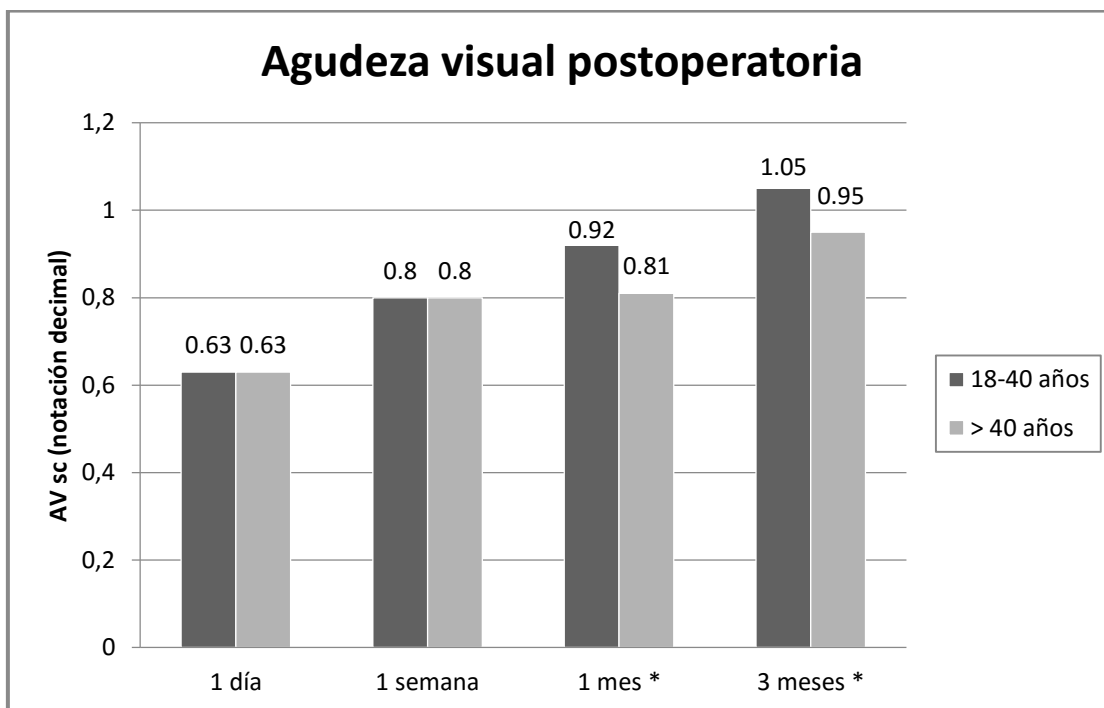


Fig. 28. Evolución de la agudeza visual sin corrección postoperatoria. Comparación entre pacientes jóvenes (entre 18 y 40 años) y pacientes mayores (> 40 años). *Diferencia estadísticamente significativa.

A los 3 meses de la cirugía, la AVcc era 1.12 ± 0.14 en el grupo de pacientes de 18-40 años y 1.08 ± 0.14 en el grupo de pacientes mayores de 40 años ($P=0.0002$) (rango en ambos grupos, 0.8 a 1.25). El EE en ese momento era $+0.08 \pm 0.43$ D (rango, -2.00 a +2.00D) en el grupo de pacientes de 18-40 años y $+0.08 \pm 0.55$ D (rango, -2.00 a +1.50 D) en el grupo de pacientes mayores de 40 años ($P=0.9$).

El índice de eficacia (AVsc postoperatoria / AVcc preoperatoria) era de 0.91 ± 0.2 en el grupo de pacientes de 18-40 años y 0.85 ± 0.2 en el grupo de pacientes mayores de 40 años ($P=0.0001$). El índice de seguridad (AVcc postoperatoria / AVcc preoperatoria) era 0.97 ± 0.1 en el grupo de pacientes de entre 18 y 40 años y 0.96 ± 0.1 en el grupo de pacientes mayores de 40 años ($P=0.2$). Con respecto a la predictibilidad, el 88.0% de los ojos en el grupo de pacientes jóvenes frente al 79.2% en el grupo de pacientes mayores de 40 años tenían una graduación residual entre ± 0.50 D de la refracción deseada ($P=0.0001$). Un 96.0% de los ojos en el grupo de pacientes jóvenes frente a un 92.3% de

los ojos en el grupo de pacientes mayores de 40 años estaban en $\pm 1D$ con respecto a la emetropía ($P=0.001$).

4) Resultados visuales de la monovisión inducida por LASIK en pacientes afectados de miopía y presbicia

Se incluyeron 37 pacientes presbitas consecutivos, 22 mujeres y 15 hombres, intervenidos de cirugía refractiva LASIK miópico con monovisión inducida. La edad media de los pacientes era 54.1 ± 4 años (rango, 47 a 64 años). El ojo derecho era el ojo dominante en 32 pacientes (86.5%). El defecto esférico medio preoperatorio era $-3.14 \pm 0.6D$ (rango, -0.75 a $-5.75D$) y el defecto cilíndrico medio preoperatorio era $-0.98 \pm 0.3D$ (rango, 0 a $-2.50D$).

En la revisión de los 6 meses post-LASIK, la AVsc media de lejos en el ojo dominante era 0.96 ± 0.2 con un EE residual medio de $+0.08 \pm 0.6D$ (rango, -0.25 a $+0.25D$). En el ojo no dominante, la AVsc media de lejos era 0.65 ± 0.2 con un EE residual medio de $-0.97 \pm 0.46D$ (rango, -0.25 a $-1.50D$).

La AV binocular media de lejos alcanzada en situación de monovisión era de 1.08 ± 0.1 (rango, 0.7 a 1.25) y la AV binocular en cerca evaluada con el ETDRS era de 0.74 ± 0.1 (rango, 0.4 a 1.0). La AVsc binocular media de cerca evaluada con el test de lectura era de 0.88 ± 0.4 (rango, 0.4 a 1.0) y la distancia espontánea media de lectura elegida por los pacientes era de 48 centímetros (rango, 40 a 50 centímetros).

La AV binocular tanto de lejos como de cerca en una situación óptica de monovisión se muestra en las Figuras 29 y 30, respectivamente. En la Tabla 8 se muestra la comparación entre la AV binocular en monovisión, la MAVC de lejos (situación óptica simulada cuando se corrige en gafa el defecto refractivo miópico residual del ojo no dominante) y la MAVC de cerca (situación óptica inducida al corregir en gafa toda la presbicia).

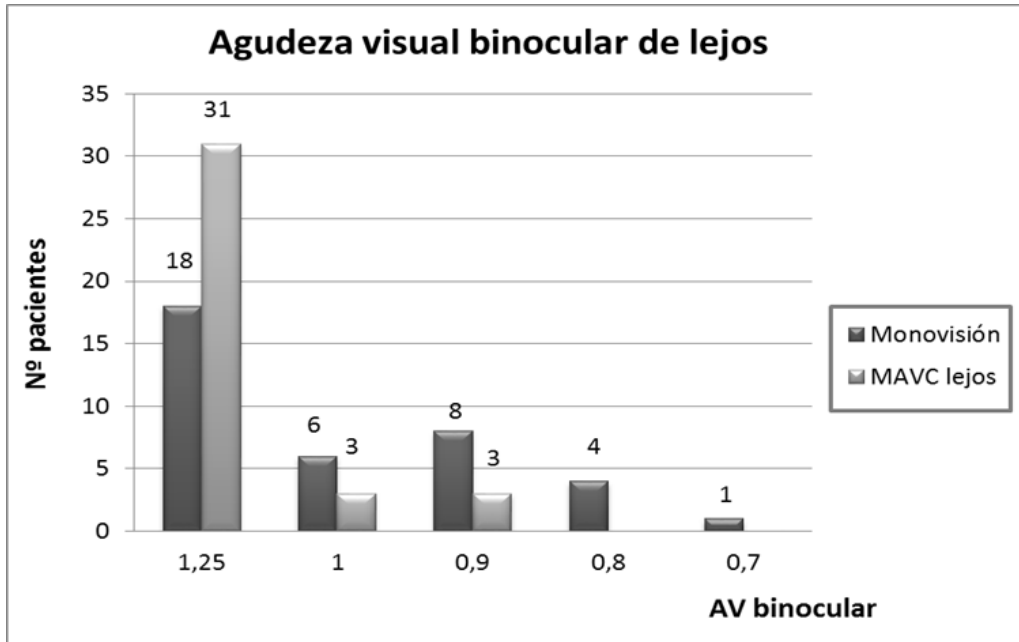


Fig. 29. Agudeza visual binocular de lejos que se alcanza en una situación de monovisión inducida por LASIK, y comparación con la mejor agudeza visual corregida para lejos en los 2 ojos (es decir, con la agudeza visual que el paciente hubiera obtenido si se hubiese programado inicialmente un resultado de emetropía bilateral). La agudeza visual se expresa en notación decimal.

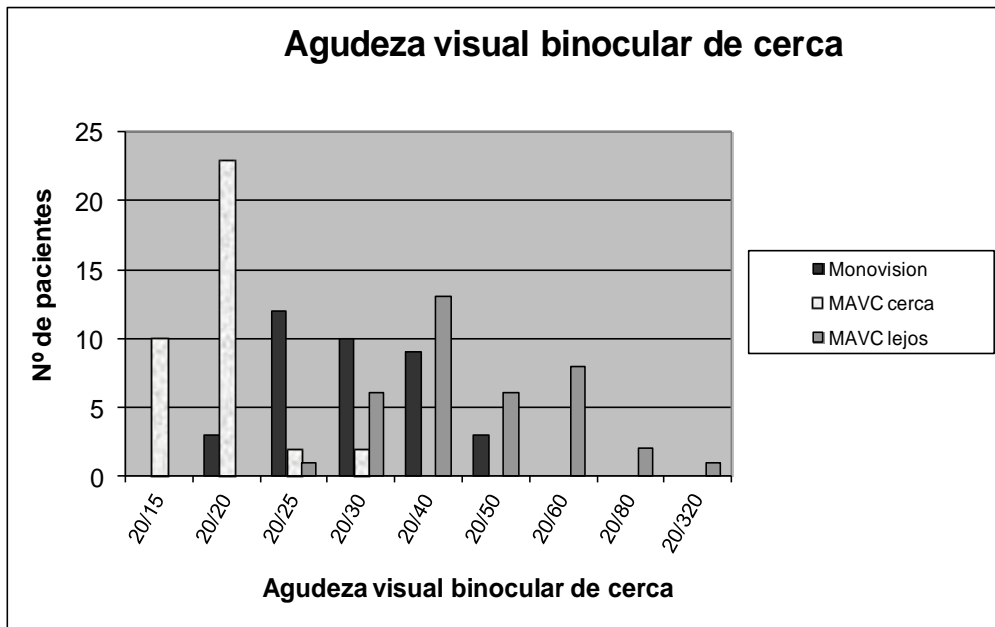


Fig. 30. Agudeza visual binocular de cerca que proporciona la monovisión inducida por LASIK. Comparación entre la visión binocular de cerca en situación de monovisión y la MAVC de cerca, es decir, cuando la presbicia se corrige completamente con gafas. La agudeza visual se expresa en fracción de Snellen.

Tabla 8. Comparación en términos de agudeza visual binocular entre monovisión, MAVC de lejos y MAVC de cerca. Los datos se muestran como: media \pm desviación estándar (rango). La agudeza visual se expresa en notación decimal.

	Monovisión	MAVC de lejos	Valor de P	MAVC de cerca	Valor de P
AV binocular de lejos	1.08 \pm 0.1 (0.7 a 1.25)	1.20 \pm 0.1 (0.9 a 1.50)	0.0001		
AV binocular de cerca	0.74 \pm 0.1 (0.4 a 1.0)	0.47 \pm 0.1 (0.05 a 0.6)	0.0001	1.02 \pm 0.2 (0.8 a 1.25)	0.0001

Con respecto a la sensibilidad al contraste, la SC binocular de lejos en situación de monovisión disminuía levemente comparada con la SC que hubiese proporcionado la MAVC binocular de lejos, pero manteniéndose dentro de los límites normales correspondientes por edad. Dicha reducción en la SC de lejos inducida por la monovisión únicamente era estadísticamente significativa ($P=0.001$) en las frecuencias espaciales altas (18 ciclos por grado), responsables de la visión de detalle. La SC de lejos se muestra en la Figura 31.

La agudeza visual en bajo contraste de cerca en situación de monovisión era de 0.50 ± 0.1 (rango, 0.15 a 1.0). Dicha AV mejoraba a 0.76 ± 0.2 (rango, 0.32 a 1.2) cuando la presbicia se corregía completamente en los 2 ojos (MAVC de cerca) ($P=0.0001$).

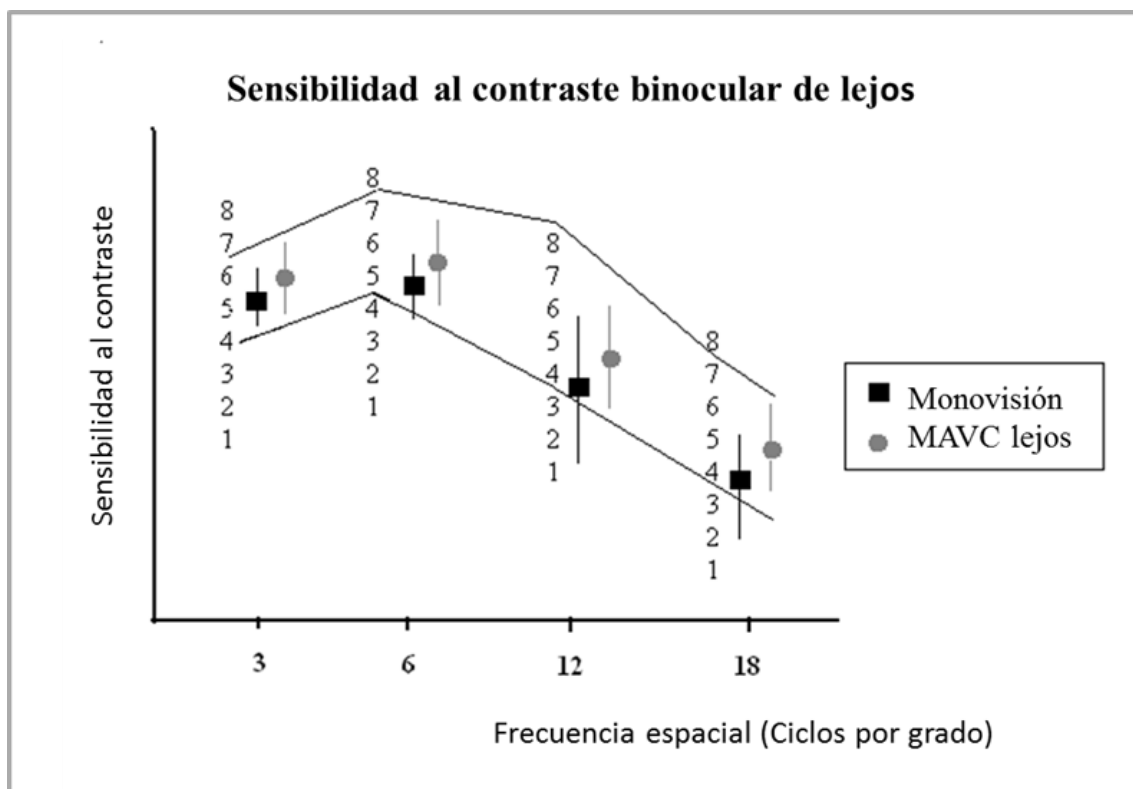


Fig. 31. Sensibilidad al contraste binocular de lejos en pacientes con monovisión inducida por LASIK. Comparación de la SC en situación de monovisión con la SC que estos mismos pacientes hubiesen alcanzado si ambos ojos estuviesen corregidos para lejos (MAVC de lejos). Hay que destacar que la SC media en monovisión en cada frecuencia espacial se encuentra dentro de los límites considerados normales en la población présbita.

La función sensorial binocular y la estereopsis en visión lejana lograda por la monovisión, así como la que se hubiese conseguido en una situación de emetropía bilateral se exponen en la Tabla 9. Tanto la supresión como la estereopsis en visión de cerca alcanzada en monovisión y comparada con la corrección total de la presbicia se muestran en la Tabla 10.

Tabla 9. Fusión sensorial binocular y estereopsis en visión de lejos: comparación entre monovisión y emetropía bilateral.

	Monovisión (N=37)	MAVC de lejos (N=37)	Valor de P
Fusión sensorial binocular de lejos (Test de las 4 luces de Worth)	30 pacientes (81%) pasaron el test	37 pacientes (100%) pasaron el test	0.01
Estereopsis de lejos (test polarizado)	27 pacientes (73%) pasaron el test	29 pacientes (78%) pasaron el test	$P > 0.05$

Tabla 10. Supresión y estereopsis en visión de cerca. Comparación entre monovisión y la corrección total de la presbicia.

	Monovisión (N=37)	MAVC de cerca (N=37)	Valor de P
Supresión de cerca (test polarizado)	30 pacientes (81.1%) pasaron el test	32 pacientes (86.5%) pasaron el test	$P > 0.05$
Estereopsis de cerca (test TNO)	155.7 ± 81.9 segundos de arco (rango, 40 a 400)	82.2 ± 64.7 segundos de arco (rango, 40 a 400)	0.001

5) Incidencia de retratamientos en pacientes intervenidos de LASIK con monovisión inducida

Se incluyeron 457 pacientes (914 ojos) que habían sido sometidos a cirugía LASIK mecánico bilateral asociado a monovisión. La distribución por edades era la siguiente: 214 pacientes de edades comprendidas entre los 40 y 45 años (428 ojos); 156 pacientes de entre 46 y 50 años (312 ojos); 87 pacientes mayores de 50 años (174 ojos).

La edad media era de 46.56 ± 4.8 años (rango, 40 a 64 años), incluyendo 245 mujeres (53.6%) y 212 hombres (46.4%). El defecto esférico medio preoperatorio era de -3.53 ± 1.6 D (rango, -2.00 a -10.00D) en el ojo dominante y -3.65 ± 0.7 D (rango, -2.00 a -10.00D) en el ojo no dominante ($P=0.1$). El defecto cilíndrico medio preoperatorio era de -1.13 ± 0.7 D (rango, +0.00 a -4.25D) y -0.88 ± 0.5 D (rango, +0.00 a -3.25D) en los ojos dominante y no dominante, respectivamente ($P=0.05$). La AVcc media preoperatoria era 1.09 ± 0.2 (rango, 0.8 a 1.25) en el ojo dominante y 1.05 ± 0.2 (rango, 0.8 a 1.25) en el ojo no dominante ($P=0.09$).

A los 6 meses postoperatorios, la AVsc media era de 0.92 ± 0.3 (rango, 0.2 a 1.25) en el ojo dominante y 0.78 ± 0.3 (rango, 0.1 a 1.25) en el ojo no dominante ($P=0.01$). El defecto esférico residual medio era de -0.15 ± 0.6 D (rango, +1.25 a -1.00D) en el ojo dominante y -0.49 ± 0.7 D (rango, +1.25 a -3.00D) en el ojo no dominante ($P=0.0001$) y el defecto cilíndrico medio era de -0.26 ± 0.4 D (rango, +0.00 a -2.00D) y -0.25 ± 0.39 D (rango, +0.00 a -1.75D) en el ojo dominante y no dominante, respectivamente ($P=0.1$). El EE postoperatorio medio era de -0.29 ± 0.6 D (rango, +1.25 a -2.25D) en el ojo dominante y -0.62 ± 0.7 D (rango, +1.75 a -3.25D) en el ojo no dominante ($P=0.0001$). La AVcc media postoperatoria era de 1.05 ± 0.2 D (rango, 0.8 a 1.25) y 1.05 ± 0.2 D (rango 0.8 a 1.25) en los ojos dominante y no dominante, respectivamente ($P=0.1$).

La incidencia global de retratamientos, evaluada a los 6 meses de la cirugía, fue del 15.7% (144/914 ojos). Así, la incidencia de retratamientos en el ojo dominante fue del 8.6% (79/914 ojos) mientras que la incidencia de retratamientos en el ojo no dominante fue del 7.1% (65/914), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P=0.01$).

La tasa de retratamientos en el ojo no dominante para revertir la monovisión, por intolerancia de la misma, fue del 4.4% (40/914 ojos). Las otras causas de retratamiento en el ojo no dominante fueron: inducir más monovisión (aumentando el defecto miópico inducido en el ojo no dominante) en un 1.6% (15/914 ojos) y reducir la monovisión (disminuyendo el defecto miópico inducido en el ojo no dominante) en un 1.1% (10/914 ojos). La distribución de las diferentes causas de retratamiento se muestra en la Figura 32.

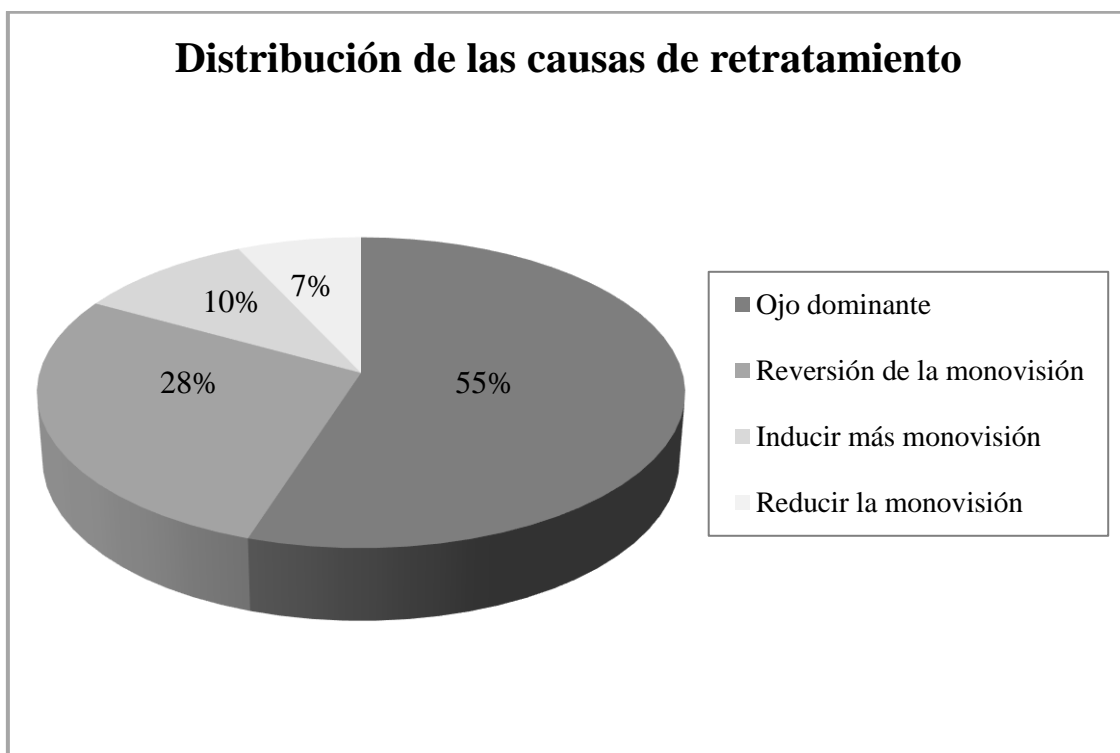


Fig. 32. Distribución de las causas de retratamiento tras monovisión inducida por LASIK. Más de la mitad de los retratamientos se realizaron en el ojo dominante para conseguir un resultado refractivo de emetropía.

Las causas de retratamiento en los diferentes grupos de edad se muestran en la Figura 33. En todos los grupos de edad, el retratamiento en el ojo dominante fue la causa más frecuente de retoque.

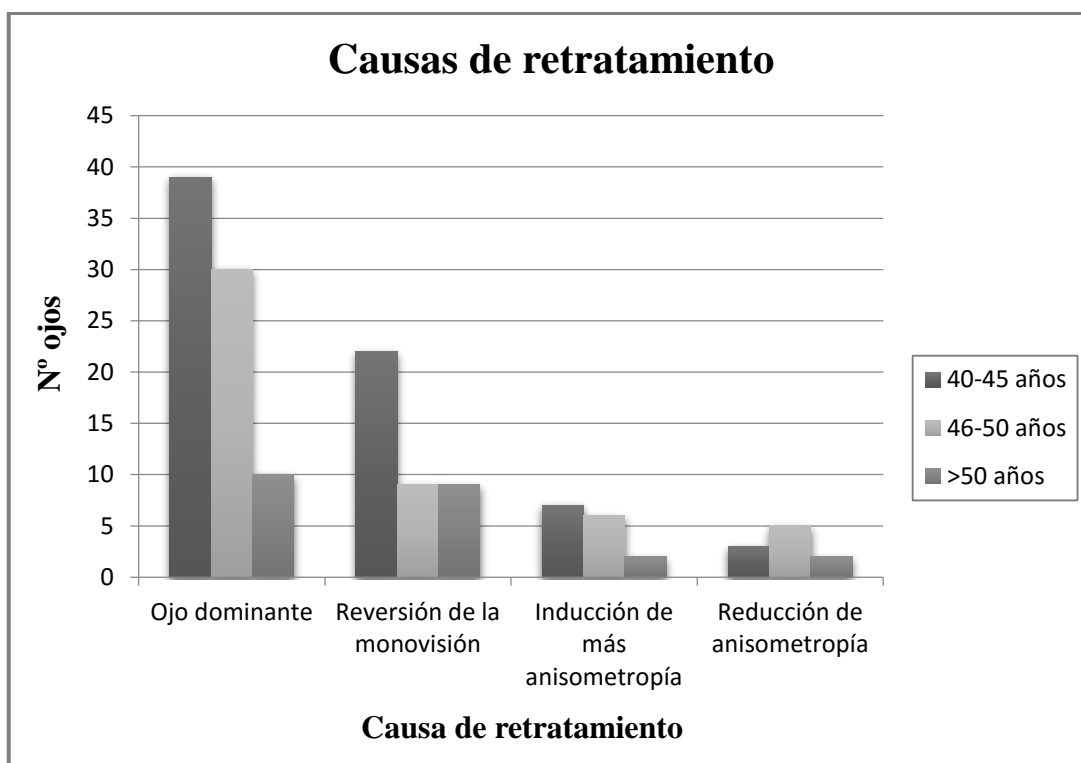


Fig. 33. Distribución de las causas de retratamiento tras monovisión inducida por LASIK en los diferentes grupos de edad. Nótese que en todos los grupos de edad, el retratamiento del ojo dominante fue la causa más frecuente de retoque.

6) Creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK

En la Tabla 11 se exponen los datos preoperatorios y postoperatorios de los primeros 10 casos en los que se empleó el láser de femtosegundo para la creación de un mini-flap sobre el flap del LASIK original para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK.

Tabla 11. Refracción preoperatoria y postoperatoria de los 10 primeros ojos tratados con la técnica “mini-flap” para corregir una regresión refractiva tardía post-LASIK.

Edad (años)	Tiempo desde la cirugía LASIK original (años)	Grosor del flap original medido por la OCT-SA (μm)	AVsc antes del retratamiento	EE antes del retratamiento (Dioptías)	AVcc antes del retratamiento	AVsc 6 meses post-miniflap	EE 6 meses post-miniflap (Dioptías)	AVcc 6 meses post-miniflap
55	12	140	0.5	+1.75	1.0	0.9	-0.125	1.0
55	12	140	0.7	+1.25	1.0	0.5	-1.50 *	0.96
49	8	130	0.6	-1.00	0.9	0.7	-0.50	0.9
49	8	130	0.4	-1.25	1.0	1.0	+0.00	1.0
34	6	120	0.1	-2.75	1.0	0.8	-0.50	1.0
34	6	130	0.1	-2.50	0.9	0.9	+0.00	0.9
27	5	130	0.3	-2.00	1.2	1.2	+0.00	1.2
52	9	140	0.3	+2.00	0.8	0.8	+0.00	0.8
52	11	150	0.1	-2.75	0.9	0.9	+0.00	0.9
46	8	130	0.1	-2.50	1.0	1.0	+0.00	1.0

OCT-SA: tomografía de coherencia óptica de segmento anterior. *En este caso, la refracción residual deseada era de -1.50 dioptrías para inducir monovisión.

Como la refracción preoperatoria era de + 1.25 dioptrías, la ablación programada fue de +2.75 dioptrías.

No hubo complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias en ninguno de los casos realizados (figs. 34 y 35). A los 6 meses postoperatorios, los índices de eficacia y seguridad eran de 0.9 y 0.99 respectivamente. Todos los ojos evaluados se encontraban en $\pm 0.5D$ con respecto a la refracción deseada.

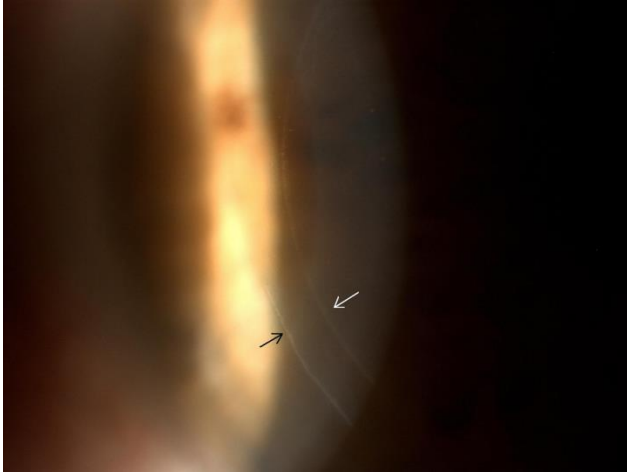


Fig. 34. Imagen biomicroscópica 1 semana después de la creación del mini-flap con el láser de femtosegundo. Obsérvese que el mini-flap (flecha blanca) es de menor diámetro que el flap de LASIK original (flecha negra).

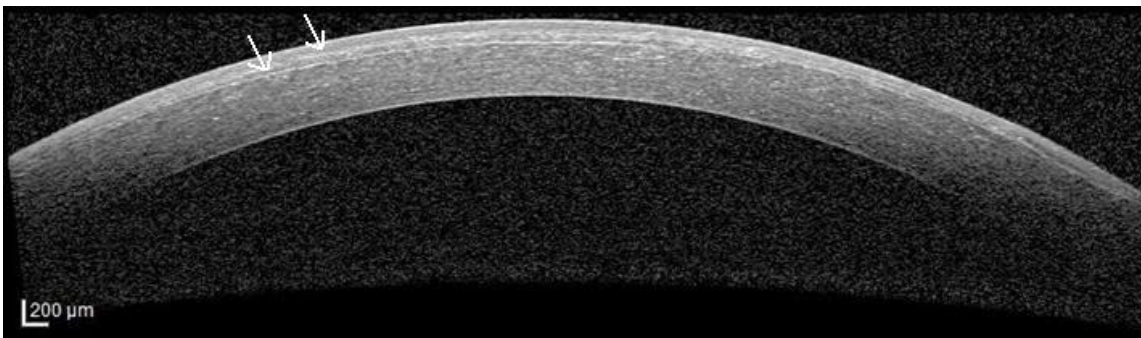


Fig. 35. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de alta resolución (Spectralis, Heidelberg Engineering, Inc.) tras la creación de un mini-flap para el tratamiento de una regresión refractiva tardía post-LASIK. Obsérvese que tanto la anatomía de los dos flaps así como las dos interfases son claramente identificables.

7) LASEK para el tratamiento de la refracción residual tras lensectomía

Se incluyeron 79 ojos que habían sido sometidos previamente a lensectomía con implante de lente monofocal o multifocal y que presentaban un defecto refractivo residual sintomático. A todos se les realizó cirugía refractiva tipo LASEK con o sin uso asociado de MMC intraoperatoria.

De los 79 ojos incluidos, 11 ojos tenían implantada una lente intraocular monofocal AcrySof SA60AT (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas), 37 ojos una lente intraocular AcrySof ReSTOR SA60D3 (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas), 22 ojos una lente intraocular Acri.LISA 366D (Acri.Tec / Carl Zeiss Meditec, Hennigsdorf, Alemania) y 9 ojos una lente intraocular M-Plus (LS-312 MF30, Oculentis, Alemania).

La edad media de los pacientes era de 65.3 ± 9.1 años (rango, 48-81 años). La AVsc media preoperatoria era de 0.46 ± 0.2 (rango, 0.1 a 0.9). El EE medio preoperatorio era de $-0.90 \pm 0.7D$ (rango, -2.50 a +1.50D) y la AVcc media preoperatoria era de 0.93 ± 0.1 (rango, 0.6 a 1.2).

Los resultados visuales y refractivos a los 3 meses de la cirugía refractiva LASEK se exponen en la Tabla 12. Los índices de eficacia y seguridad fueron 0.87 y 0.99 respectivamente. En cuanto a la predictibilidad, un 78.5% de los ojos estaban en $\pm 0.5D$ y un 93.7% en $\pm 1D$ con respecto a la emetropía.

La Figura 36 muestra los cambios en la AVcc. 14 ojos (17.7%) ganaron 1 o más líneas de AVcc mientras que 7 ojos (8.9%) perdieron 1 o más líneas de AVcc. No hubo complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias relacionadas con la epitelización corneal. Tampoco se detectó haze en ninguna de las visitas postoperatorias en ninguno de los pacientes evaluados.

Tabla 12. Resultados visuales y refractivos de los 79 ojos a los 3 meses de la cirugía refractiva LASEK tras lensectomía con implante de lente intraocular monofocal o multifocal.

Parámetro	Media ± Desviación estándar (rango)
AVsc	0.81 ± 0.2 (0.4 a 1.0)
Esfera postoperatoria (D)	+0.42 ± 0.6 (-0.5 a +1.5)
Cilindro postoperatorio (D)	-0.33 ± 0.4 (-1.5 a 0)
EE postoperatorio (D)	+0.21 ± 0.3 (-0.6 a +1.25)
AVcc	0.91 ± 0.1 (0.6 a 1.2)

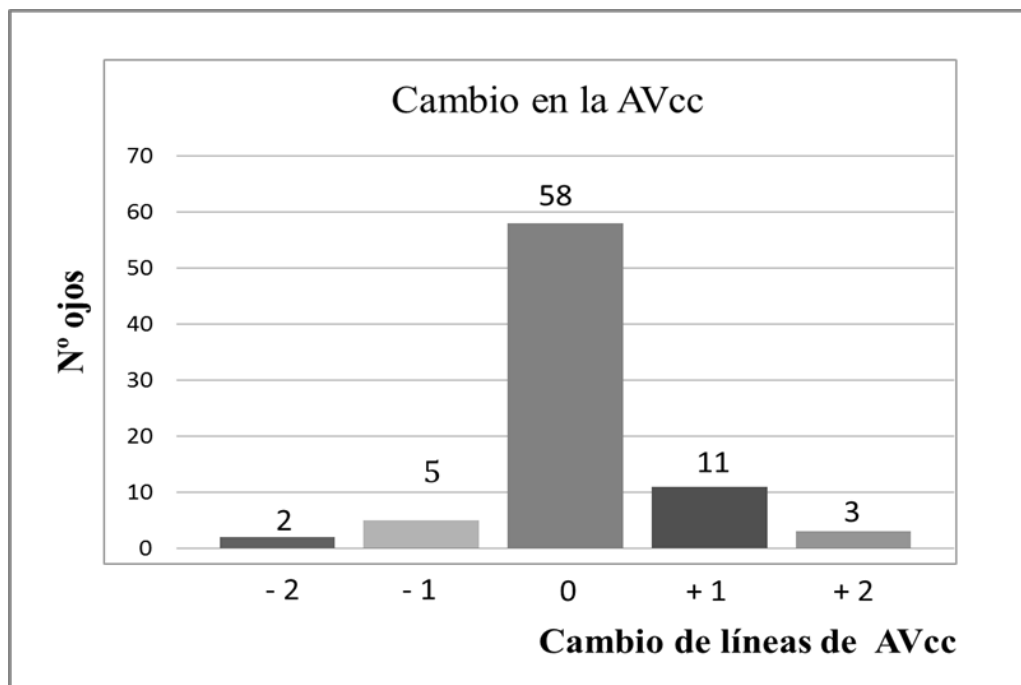


Fig. 36. Cambio en líneas de agudeza visual con corrección a los 3 meses de la cirugía refractiva LASEK tras lensectomía.

DISCUSIÓN

1) Influencia de la edad en el resultado visual y refractivo tras LASIK: microqueratomo versus láser de femtosegundo

En este estudio, la predictibilidad de la técnica LASIK para corregir miopía era mayor en los pacientes jóvenes que en los pacientes mayores. Además, al utilizar un nomograma edad-dependiente se observó una tendencia a la hipocorrección de la miopía con la edad, independientemente de que el flap hubiese sido creado con el microqueratomo mecánico o con el láser de femtosegundo. Aunque ambos procedimientos mostraron ser seguros, eficaces y predecibles para la corrección de la miopía, en el grupo de pacientes jóvenes (18-40 años) el LASIK mecánico proporcionó mejores resultados que el femto-LASIK en cuanto a eficacia y predictibilidad, con una diferencia estadísticamente significativa, aunque clínicamente poco relevante. Sin embargo, en el grupo de pacientes mayores (> 40 años) el femto-LASIK mostró una eficacia y predictibilidad significativamente mejores que el LASIK mecánico, si bien estas diferencias eran clínicamente poco relevantes. El índice de seguridad fue mejor tras femto-LASIK en ambos grupos de edad, con una diferencia estadísticamente significativa, aunque clínicamente poco relevante.

Múltiples trabajos han comparado los resultados visuales obtenidos con el LASIK mecánico y el femto-LASIK. Así, una revisión ²³⁴ de todos los estudios prospectivos, randomizados y controlados publicados que comparaban los resultados visuales obtenidos con el microqueratomo frente al láser de femtosegundo IntraLase (IntraLase Corp, Irvine, California, Estados Unidos) concluyó que ambos procedimientos quirúrgicos son equiparables en cuanto a eficacia, seguridad y predictibilidad para la corrección de la miopía. Resultados similares fueron descritos en la revisión realizada por Chen y colaboradores ²³⁵, quienes concluyeron que ambas técnicas proporcionan una eficacia y seguridad similares, aunque el IntraLase aporta una mayor predictibilidad para la corrección de la miopía. Los resultados de nuestro trabajo, que incluye el mayor número de ojos evaluados hasta la fecha, coinciden con lo ya publicado. Sin embargo, en base a nuestro conocimiento, ningún estudio hasta la fecha ha sido específicamente diseñado para evaluar el efecto de la edad en el resultado del LASIK, comparando ambos procedimientos. De hecho, aunque algunos trabajos han sugerido que la tasa de retratamiento tras LASIK mecánico es mayor en los pacientes de mayor edad, ^{243,244,246}

sólo un estudio, realizado por Ghanem y colaboradores, ²⁵¹ ha evaluado específicamente los resultados visuales del LASIK en la población presbita. Este estudio incluía un grupo heterogéneo de 710 ojos (511 ojos con miopía y 199 ojos con hipermetropía) de 424 pacientes de edades comprendidas entre los 40 y los 69 años, intervenidos de LASIK mecánico o femto-LASIK utilizando dos láseres excimer, el VISX Star (S4 or S2, VISX Inc., Santa Clara, California, Estados Unidos) o el Technolas 217z (Zyoptic or PlanoScan, Bausch & Lomb, Claremont, California, Estados Unidos). Para estudiar la influencia de la edad en el resultado visual, dividieron a los pacientes en tres grupos: pacientes entre 40 y 49 años, pacientes entre 50 y 59 años, y pacientes entre 60 y 69 años. Aunque no encontraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia, seguridad y predictibilidad del LASIK entre los tres grupos de edad, los autores describieron, al igual que en nuestro estudio, una tendencia a la hipocorrección de los defectos miópicos; además estos autores encontraron una tendencia a la hipercorrección de los defectos hipermetrópicos en el grupo de mayor edad. Asimismo, la AVcc postoperatoria era peor y la tasa de retratamientos era mayor en el grupo de mayor edad. Sin embargo, hay que destacar que los autores evaluaron conjuntamente los ojos tratados con el microqueratomo (Hansatome) o con el láser de femtosegundo (IntraLase), asumiendo que ambos procedimientos proporcionan los mismos resultados visuales en los pacientes presbitas, tal y como parecen hacerlo en los pacientes miopes jóvenes ^{234,235}; sin embargo, esta hipótesis aún no ha sido probada.

La predictibilidad de cualquier procedimiento refractivo corneal depende en gran parte de la respuesta de la córnea ante la agresión quirúrgica, respuesta que puede dividirse en dos aspectos: por un lado la respuesta biomecánica corneal y por otro, la respuesta de cicatrización tisular; factores ambos que van cambiando a medida que el paciente va cumpliendo años.

Las propiedades biomecánicas de la córnea cambian con la edad, como resultado de los cambios estructurales que aparecen en la malla de colágeno estromal. Así, se ha descrito que con el envejecimiento se produce un aumento tridimensional en el tamaño de las fibrillas de colágeno ⁴¹, un entrecruzamiento o *cross-linking* entre las moléculas de colágeno inducido por un proceso de glicosilación ⁴², y cambios en el contenido de proteoglicanos de la matriz extracelular ⁴¹. Estos cambios estructurales relacionados con la edad contribuyen de forma separada a los cambios biomecánicos corneales descritos

con la edad, como son el aumento de la rigidez corneal ⁷² y la disminución de sus propiedades viscoelásticas ⁷³⁻⁷⁷.

Por otro lado, tanto la ablación del láser como la creación de un flap corneal modifican las propiedades biomecánicas corneales ³⁹⁸. El comportamiento biomecánico está influenciado por la tecnología empleada para la creación del flap ³⁹⁹, el grosor del flap, el láser excimer usado para la ablación ⁴⁰⁰, y el perfil y profundidad de la ablación. El láser de femtosegundo aporta la ventaja de crear un flap corneal de morfología planar y de grosor más fino y predecible (con independencia de la edad del paciente ⁴⁰¹), que tendría un menor impacto biomecánico que el flap de morfología meniscada y de grosor menos predecible creado por el microqueratomo mecánico ^{213,215,402}.

Sin embargo, basándonos en los resultados obtenidos en este estudio, el menor impacto biomecánico corneal esperado con el láser de femtosegundo comparado con el microqueratomo no parece afectar de forma significativa a los resultados visuales y refractivos del LASIK con el envejecimiento. De hecho, aunque el láser de femtosegundo mostró una mayor eficacia, seguridad y predictibilidad que el microqueratomo en los pacientes présbitas, las diferencias aun siendo estadísticamente significativas, eran muy pequeñas y por tanto clínicamente poco relevantes. Además, encontramos una tendencia similar a la hipocorrección con la edad con ambos procedimientos.

El otro factor que condiciona la predictibilidad y la estabilidad de un procedimiento refractivo corneal es la respuesta de cicatrización tisular ²⁵. Si bien los pacientes jóvenes tienen una respuesta inflamatoria y cicatricial mucho más acusada y que contribuye a una cierta regresión del efecto del tratamiento ²⁵¹, los pacientes mayores tienden a tener una respuesta de cicatrización disminuida. Por esta razón, los nomogramas empíricos del láser excimer se han ido ajustando en función de la edad de los pacientes ^{242,252} con el fin de mejorar la predictibilidad del procedimiento quirúrgico; de esta manera, en los pacientes jóvenes se incrementa la cuantía de la corrección a realizar para compensar la regresión refractiva postoperatoria provocada por una respuesta cicatricial mayor. Sin embargo, en los pacientes mayores présbitas el ajuste en el nomograma consiste en reducir la cuantía de la corrección a realizar para compensar la menor respuesta cicatricial esperada ²⁵².

Al aplicar un nomograma edad-dependiente en nuestro estudio, encontramos que la predictibilidad del LASIK era menor en el grupo de mayor edad, independientemente

de la tecnología empleada para la creación del flap. Así, se objetivaba una tendencia a la hipocorrección con la edad tras ambos procedimientos; sin embargo, las correlaciones eran muy débiles ($r^2=0.004$ con el microqueratomo; $r^2=0.02$ con el láser de femtosegundo) y por tanto, clínicamente no relevantes. Consideramos que sería conveniente diseñar un estudio prospectivo que comparase los resultados refractivos del LASIK mecánico y femto-LASIK en pacientes jóvenes y mayores con y sin la aplicación de un nomograma edad-dependiente. Hasta disponer de estos resultados, y dado que las diferencias encontradas entre grupos de edad en nuestro estudio eran muy pequeñas y por tanto clínicamente poco relevantes, no creemos conveniente hacer por el momento modificaciones en nuestro nomograma.

Por otro lado, aunque la respuesta inflamatoria estromal inducida con el láser de femtosegundo es mayor que la provocada por el microqueratomo ^{182,191,399}, basándonos en los resultados objetivados en nuestro trabajo, no es preciso realizar ajustes adicionales en el nomograma en función de la tecnología que vayamos a emplear para la obtención del flap estromal.

Una limitación de nuestro estudio es que no evaluamos la inducción de aberraciones de alto orden tras ambos procedimientos. El aumento del coma ocular y de la aberración esférica que se producen con el envejecimiento ⁴⁰³ pueden ser las razones que expliquen que el índice de seguridad del LASIK empeore con la edad en nuestro estudio independientemente del procedimiento LASIK empleado. Sin embargo, la menor inducción de aberraciones de alto orden esperable con el láser de femtosegundo IntraLase ⁴⁰⁴ explicaría por qué éste muestra una mayor seguridad que el microqueratomo Moria.

Otra limitación de nuestro estudio es que sólo incluimos pacientes con miopía. Se ha publicado que el femto-LASIK proporciona mejores resultados que el LASIK mecánico a los 3 meses postoperatorios para la corrección de la hipermetropía ²³⁸. Por ello, son necesarios más estudios para determinar si el láser de femtosegundo aporta o no ventajas a la hora de corregir hipermetropías o altos astigmatismos en la población de mayor edad.

Teniendo en cuenta los resultados de este estudio, concluimos que las diferencias entre las características del flap obtenido con el microqueratomo mecánico y el láser de femtosegundo no tienen un efecto importante en los resultados visuales y refractivos del

LASIK para corregir la miopía en diferentes grupos de edad. Así, se objetiva una tendencia a la hipocorrección y una menor predictibilidad de la técnica LASIK con la edad, independientemente del procedimiento que empleemos para la creación del flap.

2) Influencia de la edad en los resultados visuales y refractivos de la cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C

En este estudio, la cirugía LASEK + MMC mostró ser segura, eficaz y predecible para la corrección de la miopía en diferentes grupos de edad. Sin embargo, la eficacia de esta técnica tiende a disminuir con la edad, de una manera estadísticamente significativa aunque clínicamente poco relevante. Además, al utilizar un nomograma edad-dependiente, el LASEK + MMC mostró una tendencia a la hipercorrección del EE en los pacientes de entre 18 y 40 años, y una tendencia a la hipocorrección en los pacientes mayores de 40 años.

La edad del paciente ha sido considerada tradicionalmente como una importante variable que afecta al resultado visual de los procedimientos refractivos quirúrgicos corneales. De hecho, algunos estudios han mostrado que el LASIK proporciona resultados visuales subóptimos en la población de mayor edad ^{243,244,246-252}, tales como una mayor tasa de retratamientos ^{243,244,246,251}, un menor grado de satisfacción visual ²⁴⁹ y un empeoramiento de la visión nocturna ²⁵⁰. Sin embargo, sólo hemos encontrado en la literatura tres estudios específicamente diseñados para evaluar la influencia de la edad en el resultado refractivo tras un procedimiento de ablación de superficie ^{242,344,345}, con resultados contradictorios.

Hefetz y colaboradores ³⁴⁴ llevaron a cabo una revisión retrospectiva de 599 ojos sometidos a PRK (sin MMC). Dividieron los casos en tres grupos según su refracción preoperatoria: -2 a -6 D; -6.25 a -10 D; \geq -10.25 D; a su vez, cada grupo de refracción se dividió en 3 subgrupos en función de la edad de los pacientes: <30 años; 30 a 39 años; \geq 40 años. Estos autores no encontraron diferencias significativas relacionadas con la

edad ni en el defecto refractivo miópico residual ni en el grado de haze a los 3, 6 y 12 meses post-PRK, en ninguno de los tres grupos de miopía evaluados.

Loewenstein y colaboradores ²⁴² evaluaron a 72 pacientes intervenidos de PRK (sin MMC) un año antes, y los dividieron en dos grupos: un grupo estaba formado por 39 pacientes de edades comprendidas entre 18 y 26 años; y el otro grupo lo formaban 33 pacientes de entre 35 y 54 años. A diferencia del estudio de Hefetz ³⁴⁴, estos autores encontraron una tendencia hacia la hipercorrección en el grupo de mayor edad, especialmente en los casos de moderada y alta miopía.

Rao y colaboradores ³⁴⁵ evaluaron 197 ojos intervenidos de PRK (sin MMC). Para estudiar la influencia de la edad en el resultado visual, los pacientes fueron divididos en 4 grupos: <30 años; 31 a 40 años; 41 a 50 años; >50 años. Estos autores objetivaron que la predictibilidad de la PRK tiende a disminuir con la edad. Asimismo, al igual que en el estudio de Loewenstein ²⁴², estos autores describen una tendencia a la hipercorrección en el grupo de mayor edad.

Por esa tendencia a la hipercorrección esperada en los pacientes de mayor edad, los nomogramas empíricos se han ido ajustando para mejorar la predictibilidad del procedimiento quirúrgico; de esta manera, en los pacientes jóvenes, actualmente se incrementa la cuantía de la corrección a realizar, para compensar la regresión refractiva postoperatoria provocada por una respuesta cicatricial mayor. En cambio, en los pacientes en edad de presbicia el ajuste en el nomograma consiste en reducir la cuantía de la corrección a realizar para compensar la menor respuesta cicatricial esperada ^{251,252,345}.

Desafortunadamente, no hemos encontrado en la literatura ningún estudio que evalúe específicamente la influencia de la edad en el resultado visual y refractivo de la técnica LASEK, aplicando además un nomograma edad-dependiente con el fin de mejorar la predictibilidad del procedimiento quirúrgico. Así, hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primero que describe que cuando se emplea un nomograma edad-dependiente, la técnica LASEK + MMC muestra una tendencia a la hipercorrección del EE en los pacientes jóvenes y una tendencia a la hipocorrección en los pacientes mayores de 40 años. Sin embargo, somos conscientes de que una limitación de nuestro estudio es que no dispone de un grupo comparativo de control. El diseño óptimo de un estudio para detectar diferencias entre dos procedimientos es un ensayo prospectivo, controlado y aleatorizado. Por ello, consideramos que sería conveniente diseñar un estudio prospectivo

que comparase los resultados refractivos de la técnica LASEK + MMC con y sin la aplicación de un nomograma edad-dependiente. Hasta disponer de estos resultados, y dado que las diferencias encontradas entre grupos de edad en nuestro estudio eran muy pequeñas y por tanto clínicamente poco relevantes, no creemos conveniente hacer por el momento modificaciones en nuestro nomograma.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que el uso de MMC intraoperatoria disminuye la respuesta corneal subsiguiente a la ablación de superficie. Así, algunos autores proponen nomogramas con una hipocorrección del 10%³¹⁴ al 20%³¹², dependiendo generalmente de la esfera preoperatoria, cuando se emplea MMC intraoperatoria. Si tenemos en cuenta que en la población en edad de presbicia la respuesta cicatricial esperada es menor, el uso de MMC supondría una disminución adicional en la respuesta cicatricial corneal esperada, con la consiguiente posible repercusión en el resultado refractivo final. Sin embargo, sólo Lacayo y colaboradores³¹³ mencionan en su revisión que aplican una hipocorrección del 8-15% en función de la edad y la refracción preoperatoria del paciente cuando emplean MMC. Lamentablemente, los autores no especifican a qué edades aplican cada porcentaje de hipocorrección y tampoco proporcionan los resultados visuales que obtienen aplicando este nomograma. Por tanto, en base a nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primero que evalúa los resultados del LASEK aplicando dos nomogramas: uno, el dependiente de la edad, y otro, aplicando una hipocorrección adicional del 10% sobre el defecto refractivo esférico programado por el hecho de emplear MMC. Aun aplicando este doble nomograma, la técnica LASEK + MMC mostró una mayor predictibilidad en el grupo de pacientes jóvenes. Sin embargo, dado que las diferencias encontradas entre grupos de edad eran muy pequeñas y por tanto clínicamente irrelevantes, no creemos necesario hacer modificaciones adicionales en nuestro nomograma.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestro estudio, concluimos que la técnica LASEK + MMC es una técnica eficaz, segura y predecible para el tratamiento de la miopía en diferentes grupos de edad. Además, al emplear un nomograma edad-dependiente, el LASEK + MMC mostró una leve tendencia a la hipercorrección en los pacientes jóvenes y una leve tendencia a la hipocorrección en los pacientes mayores de 40 años.

3) Influencia de la edad en la recuperación visual postoperatoria tras cirugía refractiva LASEK con uso intraoperatorio de mitomicina C

En este estudio, la recuperación visual inicial tras la cirugía LASEK + MMC no parece estar influenciada por la edad del paciente. Sin embargo, en la revisión del mes de la cirugía se detecta un claro cambio en la evolución, ya que los pacientes jóvenes alcanzan una agudeza visual espontánea significativamente mejor que los pacientes mayores de 40 años, tendencia que se mantiene a los 3 meses de la intervención.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que describe la evolución de la AVsc postoperatoria tras ablación de superficie en diferentes grupos de edad, y por tanto no podemos comparar nuestros resultados con otras series.

Cuando se interpreta la agudeza visual debe prestarse atención al hecho de que, en los días 1 y 7 tras la cirugía, los pacientes aún llevaban la LC terapéutica, lo cual puede alterar los resultados de la AV en dos sentidos: tanto puede mejorarla al disminuir el astigmatismo irregular, como puede empeorarla debido a los depósitos en la lente. Aun teniendo en cuenta la influencia de la LC en la interpretación de la AV postoperatoria, en nuestro estudio la AVsc media en los días 1 y 7 fue similar en los dos grupos de edad evaluados. De este hallazgo clínico podríamos deducir que la respuesta corneal aguda a la desepitelización y a la ablación del láser excimer no parece estar influenciada por la edad del paciente. Asimismo, la aplicación de MMC no parece provocar un retraso en la reepitelización, tal y como se ha descrito previamente ^{308,314,315}. De hecho, no encontramos en nuestro estudio ningún defecto epitelial trófico ni ningún caso de descompensación endotelial en ninguno de los dos grupos de edad evaluados. En los pacientes operados de LASEK + MMC en nuestra serie, la reepitelización era completa en la revisión de la semana, cuando se retiraba la LC. En ese momento, el epitelio mostraba o bien una queratitis lineal o bien una queratitis punctata, independientemente de la edad del paciente, que persistía a lo largo de la siguiente semana del postoperatorio, aproximadamente.

Nuestro protocolo de seguimiento no nos permitió detectar el momento exacto entre la primera semana y el primer mes tras la cirugía en el que la AVsc comenzó a mostrar diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, durante estas

primeras semanas tras la cirugía, todos los pacientes pudieron hacer sus actividades normales y no se encontraron restringidos por su AVsc.

En la revisión del mes, momento en el que en nuestro estudio detectamos una AVsc significativamente mejor en el grupo de pacientes jóvenes, el epitelio mostraba una apariencia normal en todos los casos evaluados, sin defectos epiteliales y sin una incidencia mayor de queratitis punctata que la habitual en pacientes operados de cirugía refractiva corneal.

Varias hipótesis explicarían esta aparentemente diferente recuperación visual tras LASEK con MMC en los pacientes jóvenes y mayores. Tras ablación de superficie, se ha descrito un cambio hipermetrópico inicial entre el primer y el tercer mes de la cirugía, seguida de una regresión miópica ^{137,334,335}. Así, una posible explicación para la mejor AVsc postoperatoria de los pacientes jóvenes es su mejor tolerancia a la hipercorrección, dado que su capacidad acomodativa está mejor conservada que en los pacientes présbitas, lo que les permitiría compensar más fácilmente pequeños defectos refractivos residuales.

Por otro lado, se ha descrito que algunos pacientes tras ablación de superficie con MMC presentan una superficie estromal irregular, que es compensada por una hiperplasia epitelial ³³¹. Así, el epitelio reacciona frente a la pérdida estromal con una hipertrofia de las células epiteliales de la capa basal y, si esta hipertrofia no es suficiente para conseguir una superficie corneal lisa, con una hiperplasia epitelial para conseguir alisar más la superficie ³⁵. Por todo ello, otra explicación posible a la mejor recuperación visual de los pacientes jóvenes sería que la respuesta epitelial a la ablación de superficie en estos pacientes fuese más rápida, y compensase más eficazmente la superficie corneal irregular, contribuyendo a una mejoría más rápida de la AVsc.

La última hipótesis que explicaría la diferente recuperación visual en jóvenes y mayores es la respuesta de cicatrización tisular. Si bien los pacientes jóvenes tienen una respuesta inflamatoria y cicatricial mucho más acusada y que contribuye a una cierta regresión del efecto del tratamiento ²⁵¹, los pacientes mayores tienden a tener una respuesta de cicatrización disminuida. Es posible que esta diferente respuesta de cicatrización tisular en función de la edad contribuya a la mejor recuperación visual postoperatoria de los pacientes jóvenes. De hecho, en nuestro estudio, la eficacia y predictibilidad a los 3 meses postoperatorios del LASEK + MMC era significativamente mejor en los pacientes jóvenes.

Teniendo en cuenta los resultados de este estudio, concluimos que la recuperación visual inicial tras LASEK con MMC es muy buena, independiente de la edad del paciente. Sin embargo, a partir del mes de la cirugía, la AVsc es significativamente mejor en los pacientes jóvenes. Es obvio que son necesarios más estudios, con un seguimiento postoperatorio más estrecho y con análisis con microscopio confocal in vivo de córneas humanas, que ayuden a esclarecer la influencia de la edad en el proceso de recuperación visual tras ablación de superficie.

4) Resultados visuales de la monovisión inducida por LASIK en pacientes afectos de miopía y presbicia

En este estudio, los pacientes con monovisión inducida por LASIK alcanzaban una AVsc binocular de cerca suficiente para poder leer un tamaño de letra de periódico sin necesidad de utilizar las gafas, manteniendo además una excelente visión binocular de lejos. De hecho, induciendo sólo un EE medio de -0.97D en el ojo no dominante, los pacientes (con una edad media de 54 años) alcanzaban una AVsc binocular media de lejos de 1.02, una AVsc binocular media de cerca de 0.74 y una AVsc binocular de texto continuo de lectura de 0.88.

Con el fin de evitar sesgos en la interpretación de los resultados visuales de la monovisión, decidimos incluir en este estudio solamente pacientes con miopía y que iban ser intervenidos de LASIK. El motivo para no incluir pacientes con hipermetropía se basa en que la corrección de la hipermetropía con LASIK muestra un resultado visual en cerca mejor del esperado *per se*, probablemente como consecuencia de que la ablación hipermetrópica induce cierto grado de multifocalidad^{360,361,405}, lo que podría favorecer la sobreestimación de los resultados visuales de la monovisión. Por la misma razón no incluimos pacientes con monovisión inducida por PRK, ya que se ha sugerido que el aumento de las aberraciones corneales (especialmente la aberración esférica) inducido por la PRK para el tratamiento de la miopía aumenta la profundidad de foco, lo puede mejorar *per se* la visión de cerca³⁵⁹.

Aunque algunos autores han sugerido que no existe correlación entre la edad y el éxito de la monovisión ^{369,405}, en nuestro estudio incluimos sólo pacientes présbitas mayores (el 86.5% eran mayores de 50 años) para evitar otro sesgo en la interpretación de los resultados, ya que los pacientes présbitas jóvenes al conservar cierta capacidad acomodativa, pueden alcanzar aún una razonable AV espontánea de cerca y nos podría hacer sobreestimar los resultados de la monovisión. Por último, decidimos analizar los resultados a los 6 meses de la cirugía, ya que se ha demostrado que la visión binocular en monovisión tiende a mejorar tras un proceso de neuroadaptación ^{358,406-408}.

Algunos estudios sugieren que la monovisión induce una disminución de la visión binocular de lejos. Jain y colaboradores ¹¹⁰ revisaron los artículos publicados acerca del efecto de la monovisión inducida por LC sobre la visión binocular, encontrando que ésta disminuía levemente con la monovisión. Por otro lado, Collins y colaboradores ³⁵⁷ sugirieron además que el efecto negativo de la monovisión sobre la visión binocular lejana era especialmente pronunciado cuando el ojo dominante (corregido para lejos) presentaba un defecto residual astigmático en un eje oblicuo. Asimismo, Reilly y colaboradores ³⁵⁸ encontraron que la tasa de retratamientos era significativamente mayor en el ojo dominante (21%) que en el ojo no dominante (7%), lo que reflejaría la mayor necesidad de obtener un resultado refractivo “perfecto” en el ojo dominante cuando el otro ojo está levemente miopizado, para que la monovisión sea exitosa.

En nuestro estudio se detectó una disminución significativa pero clínicamente no relevante de la AV binocular de lejos en situación de monovisión con respecto a la MAVC (1.08 frente a 1.20). Sin embargo, a pesar de este leve empeoramiento, ningún paciente requirió un retratamiento en el ojo dominante para mejorar su visión lejana, de lo que se deduce que el efecto negativo de la monovisión sobre la visión binocular de lejos no es clínicamente relevante, siempre y cuando el ojo corregido para lejos alcance una visión lejana espontánea muy buena o perfecta.

Sabemos además que el efecto negativo de la monovisión sobre la visión binocular de lejos es más pronunciado en situaciones escotópicas de iluminación ^{110,409,410} donde la supresión de la borrosidad interocular se hace menos efectiva, lo que obliga a algunos pacientes a llevar gafas correctoras para la conducción nocturna. En nuestro estudio, únicamente medimos la visión binocular en condiciones fotópicas de iluminación, pero sabemos que 6 de los 37 pacientes evaluados (16.2%) usaban gafas para la conducción nocturna.

Con respecto a la sensibilidad al contraste, ésta ha sido ampliamente estudiada en la monovisión inducida por LC. Así, en los pacientes bien adaptados a la monovisión con LC, la supresión de la borrosidad interocular provoca una reducción de la SC binocular en las frecuencias espaciales medias y altas ^{355,364} de tal manera que al aumentar el desenfoque monocular (induciendo una miopía de -2.50D de desenfoque en un ojo), la SC retorna al nivel monocular, lo que indica que en esa situación visual, el cerebro logra suprimir completamente la imagen del ojo desenfocado ³⁶⁵.

Sólo un estudio ha evaluado la SC tras la monovisión inducida por PRK ³⁵⁹ encontrando que la SC media en el grupo de monovisión era de 1.72 ± 0.13 unidades logarítmicas, y no difería significativamente de la SC en el grupo de emetropía. Sin embargo, y por lo que sabemos, ningún estudio hasta la fecha ha evaluado el efecto de la monovisión inducida por LASIK sobre la SC. En nuestro estudio encontramos que la monovisión induce una leve reducción de la SC binocular en lejos comparado con el grupo control, aunque dicha diferencia era únicamente significativa en las frecuencias espaciales altas. Además, hay que destacar que el valor medio de la SC binocular en condiciones de monovisión se situaba dentro de los límites aceptados como normales en todas las frecuencias espaciales para una población de la misma edad sin monovisión inducida. Los buenos niveles de SC alcanzados en nuestro estudio podrían ser debidos al hecho de que la miopía máxima inducida en el ojo no dominante era de -1.50D. Probablemente, la inducción de una anisometropía más acusada haría disminuir significativamente la SC ³⁶⁴.

El efecto negativo de la monovisión sobre la estereopsis ha sido tradicionalmente considerado la mayor desventaja de la monovisión ^{359,368,408-410}. El valor medio normal de la estereopsis es de 20 segundos de arco, y en las personas mayores de 50 años alcanza los 58 segundos de arco ⁴¹¹. Jain y colaboradores ¹¹⁰ publicaron en su revisión que la estereopsis de cerca en situación de monovisión inducida por LC disminuye una media de 37 segundos de arco (rango, 87-124 segundos de arco) comparado con la estereopsis de cerca alcanzada por los pacientes con su MAVC de cerca. Además, un estudio previo encontró que los pacientes que no se adaptaban a la monovisión inducida por LC tenían una estereopsis de 50 a 62 segundos de arco menos que el grupo bien adaptado a la monovisión con LC ¹⁰⁹. Por otro lado, Durrie ⁴¹² evaluó el efecto de diferentes grados de monovisión inducida por LC (+0.75D, +1.50D y +2.50D) en la función visual, y

encontraron que la estereopsis lejana disminuía significativamente a medida que aumentaba la potencia refractiva de la LC.

Por lo que sabemos, sólo tres estudios han evaluado el efecto de la monovisión inducida por un procedimiento refractivo corneal sobre la estereopsis.

Wright y colaboradores³⁵⁹ publicaron que la estereopsis tras monovisión inducida por PRK era ligeramente menor (pero sin significación estadística) que tras la PRK sin monovisión; además encontraron una correlación moderada entre el grado de anisometropía inducida y la estereopsis, de manera que los pacientes que tenían una menor anisometropía inducida tenían una mejor estereopsis.

Goldberg³⁶⁰ no encontró diferencias en la percepción de profundidad (basándose en las respuestas a un cuestionario) entre pacientes con monovisión inducida por LASIK y pacientes intervenidos de LASIK sin monovisión, lo que sugiere que las dificultades subjetivas en la percepción de profundidad de los pacientes operados son independientes del procedimiento realizado (monovisión o corrección total para emetropía).

Fawcett y colaboradores³⁵¹ evaluaron un grupo heterogéneo de 32 pacientes con monovisión inducida por LASIK o PRK, y encontraron que la monovisión inducida quirúrgicamente tenía un efecto importante sobre la fusión foveal, de manera que los pacientes con anisometropía $\geq 1.50D$ eran más susceptibles de fallar el test de las 4 luces de Worth a 3 metros de distancia que el grupo control (empatado por edad y sin monovisión inducida), de tal manera que el 100% de los sujetos del grupo control, el 78% de los pacientes con leve anisometropía, y el 50% de los pacientes con moderada anisometropía pasaban el test de las 4 luces de Worth. Nuestros resultados, evaluando exclusivamente pacientes miopes intervenidos de LASIK, coinciden con lo ya publicado. En nuestro estudio, sólo 7 pacientes (19%) fallaron el test de las 4 luces de Worth, teniendo en cuenta que todos nuestros pacientes tenían una anisometropía $\geq 1 D$. Además, todos los pacientes pasaban el test cuando corregíamos con gafas la miopía residual del ojo no dominante.

Fawcett y colaboradores³⁵¹ también encontraron que la monovisión inducida por PRK o LASIK tiene un efecto negativo significativo sobre la estereopsis evaluada por el test de Random. Estos autores encontraron que la estereopsis era de 40 segundos de arco en el grupo de pacientes control (corregidos para emetropía en ambos ojos), 100 segundos de arco en el grupo de pacientes con baja anisometropía ($<1.50D$ de anisometropía) y 150 segundos de arco en el grupo de pacientes con moderada anisometropía ($\geq 1.50D$ de anisometropía inducida). En nuestro estudio, la estereopsis media era ligeramente peor

(155.7 segundos de arco). Sin embargo, esta discrepancia en los resultados se explicaría porque la edad de los pacientes, la técnica quirúrgica empleada y el test utilizado para la valoración de la estereopsis eran diferentes al estudio de Fawcett ³⁵¹. Por otra parte, cuando preguntábamos a nuestros pacientes sobre su percepción subjetiva de profundidad y la necesidad de gafas para visión cercana, sólo 6 pacientes (16.2%) usaban gafas para tareas de precisión en cerca para compensar la leve alteración que percibían en su estereopsis de cerca.

Con el fin de mejorar los resultados visuales de la monovisión inducida por LASIK, algunos láseres han desarrollado nuevos perfiles de ablación esféricos, como el algoritmo Q-optimized F-CAT en el láser excimer Allegretto Wave Eye-Q 400 Hz (Wavelight AG, Alcon, Fort Worth, Texas, Estados Unidos) o el CRS-Master en el láser excimer MEL 80 (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, California, Estados Unidos). Así, algunos autores sugieren que el hecho de modificar la asfericidad corneal hacia un valor más negativo induciría un incremento de la aberración esférica negativa, que a su vez provocaría un aumento de la profundidad de foco, y por tanto mejoraría la visión de cerca del paciente presbita ^{366,413,414}. Alarcón y colaboradores ³⁶⁶ emplean el perfil de ablación del Allegretto Wave Eye-Q, programado para inducir una asfericidad corneal postoperatoria de -0.80 en el ojo dominante y de -1.00 en el ojo no dominante, y lo combinan con una monovisión (dejando el ojo no dominante miope de -1.25D). Así, más del 90% de los 25 pacientes incluidos en el estudio alcanzaban una AVsc binocular tanto de lejos como de cerca mayor o igual a 0.0 logMAR, pero tanto la SC como la estereopsis disminuían significativamente comparado con los valores preoperatorios. Aunque es difícil comparar nuestros resultados con los de ese trabajo, dado que los test empleados para la evaluación de la SC y la estereopsis son diferentes, parece que en nuestro estudio los resultados visuales de la monovisión (sin asociar ese tipo de perfil de ablación esférico) son mejores a los descritos por Alarcón y colaboradores ³⁶⁶. Por tanto, creemos que son necesarios estudios prospectivos que comparen los resultados de la monovisión cuando se asocia a un perfil de ablación “convencional” frente a los nuevos perfiles de ablación esféricos para comprobar si efectivamente estos últimos mejoran o no los resultados visuales que obtiene la monovisión *per se*.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, concluimos que la monovisión inducida por LASIK permite alcanzar una visión de cerca suficiente para poder leer sin gafas a una distancia normal de lectura, manteniendo además una adecuada función visual de lejos. Una ventaja adicional de la monovisión comparada con otras técnicas para corregir la presbicia (como las lentes intraoculares multifocales o las ablaciones corneales multifocales) es, como acabamos de ver, la reversibilidad del procedimiento. Así, los pacientes que se encuentran globalmente cómodos con la visión binocular de lejos y cerca que les proporciona la monovisión, pero que refieren cierta incomodidad visual en situaciones muy concretas de la vida cotidiana (inseguridad en la conducción nocturna, dificultad para hacer trabajos de precisión en cerca), pueden utilizar unas gafas correctoras que les permiten corregir completamente sus dificultades visuales.

5) Incidencia de retratamientos en pacientes intervenidos de LASIK con monovisión inducida

En este estudio, la incidencia global de retratamientos en pacientes intervenidos de LASIK con monovisión inducida era del 15.7%. Además, sin haber realizado una prueba preoperatoria de tolerancia de la monovisión con LC, la tasa de reversión de la monovisión era de tal solo el 4.4%.

Hasta donde sabemos, éste es el estudio con mayor número de pacientes realizado hasta la fecha en el que se evalúa específicamente la incidencia de retratamientos tras LASIK con monovisión inducida, sin realizar además previamente una prueba preoperatoria de tolerancia de la monovisión con LC. Además, decidimos incluir en este estudio solamente pacientes con miopía, descartando así tanto los pacientes con hipermetropía como aquellos que habían sido intervenidos de PRK, ya que ambos procedimientos inducen una mejoría visual en cerca mayor de la esperada *per se* por la monovisión (la ablación hipermetrópica al crear un cierto grado de multifocalidad ^{360,361,405} y la PRK al inducir un aumento de la aberración esférica ³⁵⁹), lo que podría constituir un sesgo en la interpretación de los resultados.

Tradicionalmente, la edad del paciente ha sido considerada una importante variable que influye en el resultado visual de la cirugía refractiva corneal. De hecho, algunos estudios sugieren que la tasa de retratamientos tras LASIK en la población miope y presbíta (sin asociar monovisión) oscila entre el 12 y el 20% ²⁴³⁻²⁴⁶, mientras que en la población joven la tasa de retratamientos es significativamente menor ²³⁴⁻²³⁵. La incapacidad de los pacientes mayores para acomodar y así compensar pequeños defectos refractivos residuales, y la respuesta cicatricial reducida de estos ojos explicarían las mayores tasas de retratamiento tras LASIK en los pacientes mayores de 40 años.

En nuestro estudio, la incidencia global de retratamientos fue del 15.7%, cifra que coincide con lo ya publicado hasta la fecha. Hay que tener en cuenta que al asociar monovisión, la tasa global de retratamientos es mayor de la teóricamente esperada por la edad, ya que aunque se haya conseguido el resultado refractivo programado inicialmente, el paciente con monovisión inducida por LASIK puede requerir por ejemplo un retratamiento para inducir más anisometropía y así mejorar su visión de cerca, o un retratamiento para revertir la monovisión por intolerancia de la misma. Sin embargo, basándonos en nuestros resultados, podemos concluir que el hecho de asociar la monovisión a la técnica LASIK en la población miope y presbíta no aumenta la tasa potencial de retratamientos esperable por la edad.

Analizando las causas de retratamiento, y contrariamente a lo que cabría esperar, observamos que la incidencia de retratamientos era significativamente mayor en el ojo dominante que en el ojo no dominante. De hecho, más del 50% del total de retratamientos se realizaron en el ojo dominante para mejorar la visión de lejos, hallazgo que apoyaría la hipótesis sugerida por Reilly y colaboradores ³⁵⁸, de que el ojo corregido para lejos debe tener una AV espontánea óptima para garantizar el éxito de la monovisión. Así, estudios previos han descrito tasas mayores de retratamiento en el ojo dominante (21-27.9%) que en el ojo no dominante (7-16.9%) ^{350,358}. Nuestro estudio, evaluando un mayor número de pacientes, coincide con lo ya publicado, si bien la tasa de retratamientos en el ojo dominante era de tan solo el 8.6%. Además observamos que muchos de los retratamientos en el ojo dominante eran para corregir errores refractivos pequeños, lo que refleja la mayor necesidad de alcanzar una agudeza visual espontánea perfecta cuando el otro ojo tiene un defecto miópico inducido.

Por otro lado, la baja tasa de retratamientos para revertir la monovisión (4.4%) nos permite afirmar que no es necesario realizar una prueba preoperatoria de tolerancia de la monovisión con LC, tal y como sí defienden algunos autores ^{110,354,358}. De hecho,

varios estudios muestran que la tasa de satisfacción proporcionada por la monovisión inducida por LASIK es superior a la inducida por LC (88-96% versus 76%)^{110,360,369}.

El efecto negativo sobre la estereopsis es considerado la mayor desventaja de la monovisión⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸. Wright y colaboradores³⁵⁹ describieron una moderada correlación entre el grado de anisometropía y la estereopsis tras monovisión inducida por PRK, de manera que los pacientes con menor grado de anisometropía presentaban una mejor estereopsis. Asimismo, Fawcett y colaboradores³⁵¹ encontraron que los pacientes con moderada anisometropía ($\geq 1.50D$) fallaban más el test de las 4 luces de Worth a 3 metros que el grupo control (pacientes emétopes emparejados por edad). Por estas razones, sería esperable que la tasa de reversión de la monovisión fuese mayor en el grupo de pacientes de mayor edad, en los que la anisometropía inducida es mayor y por tanto, donde la estereopsis estaría previsiblemente más afectada. Curiosamente, en nuestro estudio, la tasa de reversión de la monovisión era mayor en el grupo de pacientes más jóvenes (pacientes de entre 40 y 45 años, en los que la miopía residual programada en el ojo no dominante era de tan solo $-0.5D$). El hecho de que los pacientes más jóvenes aún conserven cierta capacidad acomodativa residual y mantengan una aceptable agudeza visual espontánea de cerca serían las razones por las que los pacientes jóvenes no notarían un beneficio destacado de la monovisión sobre la visión de cerca y sí un “estorbo” sobre la visión de lejos (especialmente para la conducción nocturna), demandando en una mayor proporción un retratamiento para revertir la monovisión a una situación óptica de emetropía bilateral. Apoyando este hallazgo, Miranda y Krueger³⁵⁴ previamente describieron una leve (aunque no estadísticamente significativa) mayor tolerancia de la monovisión inducida por LASIK en los pacientes mayores (93.9%) que en los pacientes jóvenes (88.2%), aunque estos autores incluían pacientes más jóvenes que en nuestro estudio (≥ 35 años) y evaluaban conjuntamente pacientes con miopía e hipermetropía.

Por otro lado, hay que destacar que el EE residual tratado para revertir la monovisión en el grupo de pacientes mayores (>50 años) era menor del teóricamente esperado como no tolerable. Sorprendentemente, la mediana del EE retratado en este grupo de edad era de tan solo $-0.75D$. Este interesante hallazgo corroboraría la idea sugerida por Jain³⁶⁹ y Du Toit⁴⁰⁵ de que no habría correlación entre la edad de los pacientes y la cantidad de anisometropía inducida, con el éxito de la monovisión. De hecho, Reinstein y colaboradores⁴¹³ sugieren un protocolo de micro-monovisión no lineal esférico, no basado en un nomograma edad-dependiente, en el que la refracción

programada en el ojo no dominante es de -1.00 a -1.50D para todos los pacientes, independientemente de su edad. Sin embargo, estos autores tienen una mayor incidencia de retratamientos que en nuestro estudio (19% versus 15.7%) incluyendo una menor población (155 pacientes comparado con los 457 pacientes de nuestro trabajo).

Una limitación de nuestro estudio es que evaluamos la incidencia de retratamientos pero no analizamos la función visual binocular de los pacientes con monovisión inducida por LASIK. Tampoco recogimos un cuestionario específico para disponer de datos subjetivos sobre el grado de comodidad visual de estos pacientes. Por ello, consideramos que sería conveniente realizar estudios prospectivos que analizaran y compararan los resultados de la función visual de pacientes satisfechos con la monovisión frente a pacientes que demandan la reversión de la monovisión por intolerancia de la misma, para intentar conocer mejor qué parámetros son determinantes para el éxito de este procedimiento.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, concluimos que el hecho de asociar una situación óptica de monovisión a la técnica LASIK no aumenta la tasa potencial de retratamientos esperable por la edad. Asimismo, la baja tasa de reversión de la monovisión detectada en nuestro estudio es un indicador de la buena tolerancia de este procedimiento. Sin embargo, son necesarios más estudios que esclarezcan las diferentes variables que influyen en el éxito de la monovisión.

6) Creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK

El tratamiento de la regresión refractiva post-LASIK se enfrenta a dos problemas: por un lado, al hecho de dejar un grosor del estroma residual mínimo que aún sea seguro para evitar la ectasia postoperatoria ^{164,208}, y por otro, a la aparición de posibles complicaciones postoperatorias derivadas de levantar el flap original, como el endocrecimiento epitelial. Así, con el fin de evitar estos problemas, varias técnicas han sido propuestas para el tratamiento de la regresión refractiva post-LASIK.

La opción más comúnmente aceptada consiste en el levantamiento del flap original^{245,370} y aplicación del láser excimer sobre el lecho estromal original. Aunque esta técnica proporciona muy buenos resultados visuales, el endocrecimiento epitelial sigue siendo la principal complicación asociada a esta técnica, especialmente cuando ésta se realiza 3 o más años después del LASIK inicial³⁷². Por ello, y con el fin de evitar esta complicación, se han descrito maniobras quirúrgicas³⁷³ que buscan minimizar el daño epitelial, e incluso se ha propuesto la creación con el láser de femtosegundo de un nuevo borde de flap³⁷⁴, de un diámetro menor que el del flap primario, a través del cual acceder más fácilmente a la interfase original, traumatizando lo menos posible el epitelio corneal, y por tanto reduciendo el riesgo de endocrecimiento epitelial³⁷⁵.

La ablación de superficie podría teóricamente ser una alternativa válida para tratar la regresión refractiva post-LASIK sin adelgazar el estroma residual, sólo disminuyendo el grosor del flap, que parece tener menos importancia para mantener la estabilidad estructural de la córnea¹⁶⁴. Aunque algunos autores han obtenido buenos resultados visuales tras PRK³⁷⁶ o LASEK³⁷⁷ sobre un LASIK previo, la ablación de superficie también se asoció al desarrollo de haze importante cuando se realizaba sobre ojos ya sometidos a cirugías previas³⁷⁶⁻³⁷⁸. Para intentar evitar el haze, se propuso el uso coadyuvante de MMC intraoperatoria³⁷⁹, pero se han publicado varios casos de hipercorrección marcada tras la realización de un LASEK + MMC sobre un LASIK previo³⁸⁰. Por tanto, y debido a su relativa baja predictibilidad, esta opción terapéutica debe ser empleada con precaución.

La tercera opción terapéutica es la creación de un nuevo flap sobre el flap de LASIK original. Para ello, habitualmente se empleaba el microqueratomo mecánico³⁸¹, y aunque algunos autores han publicado los buenos resultados obtenidos con esta técnica³⁸¹, el riesgo importante de pérdida de tejido estromal³⁸² ha desaconsejado su realización. Por otro lado, el láser de femtosegundo, gracias a que permite crear un flap más fino y de un grosor más predecible, podría ofrecer ventajas con respecto al microqueratomo a la hora de crear un nuevo flap sobre el LASIK original. Sin embargo, hasta la fecha sólo hemos encontrado un estudio publicado en el que se evalúan los resultados de la creación de un nuevo flap sobre un flap previo, empleando el láser de femtosegundo. Pietilä y colaboradores³⁸³ crearon un nuevo flap empleando el láser FEMTO LDV (Ziemer Ophthalmic Systems, Port, Switzerland) en 85 ojos intervenidos previamente de LASIK mecánico, para corregir una regresión refractiva. El grosor programado del nuevo flap era

de 90 μm en 81 ojos y 140 μm en 4 ojos, y el diámetro programado era de 9 o 9.5 mm. De los 78 ojos que evalúan al mes de la cirugía, un 85.9% (67 ojos) no presentan cambios en la AVcc, un 1.3% (1 ojo) pierde 2 líneas de AVcc y un 12.8% (10 ojos) gana una línea de AVcc. A pesar de estos buenos resultados visuales, la tasa de complicaciones que tienen es del 14.1%, siendo las más relevantes la aparición de un agujero central en el flap (*buttonhole*) en un caso, y el levantamiento del flap antiguo en dos casos.

Consideramos que la creación de un mini-flap, de un diámetro y grosor menores que el flap original, aportaría ventajas con respecto a la técnica de Pietilä y colaboradores³⁸³. Al crear un flap de menor diámetro que el flap original, la adhesión de los bordes y de la interfase periférica del flap original se mantendría intacta, lo que reduciría el riesgo de dislocación del mismo. Al crear un flap de grosor más fino que el del flap original, la ablación del láser excimer se realizaría sobre un nuevo lecho estromal situado por encima de la interfase original, por lo que el lecho estromal residual original se mantendría intacto. Asimismo, la creación de un nuevo flap ofrece una ventaja adicional con respecto a la técnica publicada por Güell³⁷⁴, en la que se crea con el láser de femtosegundo solamente un nuevo borde de flap, de un diámetro menor que el del flap primario, para acceder a través de él a la interfase original. Aunque Güell no encuentra complicaciones intraoperatorias, creemos que una complicación potencial de esa técnica podría ser la incapacidad de identificar y disecar correctamente la interfase original. Al crear un nuevo mini-flap, con un nuevo borde de corte y una nueva interfase, se evitaría esta potencial complicación.

Basándonos en los resultados refractivos satisfactorios obtenidos con el mini-flap en nuestros primeros diez casos, consideramos que este procedimiento constituye una muy buena opción quirúrgica para el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK. Pero además, creemos que la técnica del mini-flap podría ser especialmente útil en los pacientes presbitas que años antes fueron intervenidos de LASIK y que ahora demandan un procedimiento refractivo para corregir su presbicia. En estos pacientes, la creación de un mini-flap en el ojo no dominante con la inducción asociada de un defecto refractivo miópico (monovisión) podría ser una buena opción terapéutica.

Aunque en nuestra pequeña muestra de ojos no tuvimos complicaciones intraoperatorias, somos conscientes de que algunas complicaciones potenciales podrían derivarse de la creación de un nuevo flap sobre otro flap de LASIK. Coincidimos

plenamente con Güell y colaboradores³⁷⁴ y Coskunseven⁴¹⁵ en que el diámetro del nuevo flap debe ser menor que el del flap original, con el fin de reducir el riesgo de pérdida de tejido estromal. Aun así, ya se han publicado tres casos de pérdida de tejido estromal⁴¹⁶ a pesar de crear con el láser de femtosegundo un nuevo borde de flap de menor diámetro que el original.

Por otro lado, la creación de un flap más pequeño puede limitar la refracción a tratar, no siendo buenos candidatos para esta técnica los ojos que precisan la ablación de una zona óptica grande, como ocurre en las correcciones hipermetrópicas o astigmáticas elevadas.

Otra complicación potencial es el paso vertical de gas (*vertical gas breakthrough*), ya que la interfase original puede actuar como vía de menor resistencia para el paso de las burbujas de aire creadas por la acción del láser de femtosegundo, favoreciendo así la aparición de un agujero en el flap (*buttonhole*). Sin embargo, al crear un flap fino, la distancia entre los planos del nuevo corte lamelar (programado a 100 µm) y la interfase antigua (localizada a 120-150 µm, dependiendo del microqueratomo utilizado) es mayor, reduciéndose así potencialmente el riesgo de tener esta complicación.

Finalmente, también se ha postulado que la aplicación de la ablación en un plano diferente al plano de la cirugía original podría tener un efecto negativo sobre el resultado visual final⁴¹⁷. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido probada y nosotros no hemos observado este fenómeno en estos primeros casos realizados.

Concluimos que los buenos resultados refractivos preliminares obtenidos en nuestros diez casos sugieren que la creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo sobre un LASIK previo es una técnica eficaz y segura. Sin embargo, somos conscientes de la necesidad de más estudios prospectivos y con un mayor número de casos para establecer la eficacia de este procedimiento en el tratamiento de la regresión refractiva tardía post-LASIK.

7) LASEK para el tratamiento de la refracción residual tras lensectomía

En este estudio, la cirugía refractiva LASEK mostró ser un procedimiento eficaz, seguro y predecible para la corrección de defectos refractivos residuales tras una lensectomía con implantación de una lente monofocal o multifocal. De hecho, a los 3 meses de la cirugía LASEK, un 78.5% de los ojos estaban en $\pm 0.5D$ y un 93.7% en $\pm 1D$ con respecto a la emetropía.

Varios estudios han evaluado los resultados visuales del LASIK mecánico para la corrección de ametropías residuales tras lensectomía ³⁸⁵⁻³⁹¹. Todos estos estudios coinciden en afirmar que el LASIK mecánico (empleando diversos microqueratomos y diferentes modelos de láser excimer) es una técnica eficaz y segura en este tipo de casos. Asimismo, la predictibilidad del LASIK (definida como el porcentaje de ojos que se encuentran en $\pm 0.5D$ de la refracción deseada) en estos casos oscila entre el 50% y el 94% ³⁸⁵⁻³⁹¹, resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio.

Por otro lado, sólo un estudio ha evaluado los resultados visuales del LASIK tras lensectomía empleando un láser de femtosegundo para la creación del flap corneal. Alfonso y colaboradores ³⁹² evaluaron 53 ojos intervenidos de LASIK empleando el IntraLase FS60 (Advanced Medical Optics, Inc, Santa Ana, California, Estados Unidos) tras cirugía cristaliniana con implantación de una lente Acrysof ReSTOR (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas, Estados Unidos). El EE medio preoperatorio era de $+0.20 \pm 0.49D$ (rango, $+1.00$ a $-2.00D$). A los 6 meses post-femtoLASIK, el EE era de $+0.014 \pm 0.17D$. La eficacia del procedimiento era de 0.97 y el índice de seguridad 1.01, valores levemente mejores que en nuestro estudio. En cuanto a la predictibilidad, un 96.2% de los ojos estaban en $\pm 0.5D$ y el 100% en $\pm 1D$ con respecto a la refracción deseada, valores también levemente mejores que en nuestro estudio. Sin embargo, es preciso resaltar que dichos resultados fueron evaluados a los 6 meses del femto-LASIK, mientras que en nuestro estudio dicha evaluación se realizó a los 3 meses del LASEK. Si tenemos en cuenta que los resultados refractivos del LASEK (especialmente las hipercorrecciones) tienden a mejorar entre los 3 y 6 meses de la cirugía ³³¹, un seguimiento mayor en nuestro estudio probablemente nos hubiese permitido obtener un mejor resultado refractivo final.

A pesar de estos buenos resultados visuales, y teniendo en cuenta que el perfil de este tipo de pacientes suele ser muy exigente en cuanto al resultado visual final, creemos que los procedimientos ASA proporcionan varias ventajas con respecto al LASIK en los pacientes intervenidos previamente de lensectomía. Consideramos que en la práctica clínica, la principal ventaja asociada al hecho de utilizar LASEK en estos casos es la ausencia de complicaciones asociadas a la creación de un flap estromal con un microqueratomo o con un láser de femtosegundo ³⁹². Segundo, evita la aplicación de una presión de succión para la creación del flap estromal. De hecho, se recomienda esperar al menos 3 meses desde la cirugía cristaliniana ³⁸⁶ para la realización del LASIK, ya que si el intervalo entre ambos procedimientos es menor, la presión ejercida por el anillo de succión y el paso del microqueratomo podrían favorecer la aparición de complicaciones específicas, como la apertura de la incisión de la facoemulsificación o la desestabilización de la lente intraocular implantada. Por último, a pesar de que el LASIK es una técnica con buena seguridad y eficacia, sólo el hecho de crear un flap estromal puede provocar cambios refractivos ^{210,393} que, aunque mínimos, podrían ser importantes en casos de corrección de baja ametropía, precisamente el tipo de refracción que suele ser necesario corregir tras una lensectomía.

Sin embargo, y a pesar de todas las ventajas potenciales de los procedimientos ASA en este tipo de pacientes, sólo hemos encontrado dos estudios que evalúen específicamente los resultados de la PRK tras una cirugía cristaliniana, y hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primero que evalúa los resultados del LASEK tras lensectomía.

Leccissoti ³⁹⁴ evaluó 18 ojos a los que se les realizó una PRK tras la implantación de una lente multifocal AMO Array SA40N (Advanced Medical Optics, Inc). El EE postoperatorio obtenido fue de +0.33D (en nuestro estudio el EE medio postoperatorio era de +0.21D) y la AVsc media postoperatoria era de 0.8, al igual que en nuestro estudio. Los índices de eficacia y seguridad no fueron proporcionados por el autor, pero en cuanto a la predictibilidad un 83% de los ojos estaban en $\pm 0.5D$ y el 100% en $\pm 1D$ con respecto a la refracción deseada, valores levemente mejores que los nuestros.

Artola y colaboradores ³⁹⁵ evaluaron 30 ojos sometidos a PRK por presentar un defecto medio de $-5.0 \pm 2.5D$ tras cirugía de catarata, refracción claramente más elevada que en nuestro estudio. Doce meses tras la PRK, el defecto residual era de $-0.25 \pm 0.5D$,

un 46.7% de los ojos habían ganado una o más líneas de AVcc y un 90% de los ojos estaban en $\pm 1D$ con respecto a la emetropía.

Nuestro estudio, evaluando un mayor número de ojos, es el primero que ha demostrado los buenos resultados visuales de la técnica LASEK tras lensectomía. Asimismo, los problemas relacionados con la ablación de superficie (haze y regresión) son mínimos cuando se tratan defectos refractivos bajos ²⁹⁴, lo cual hace innecesario el uso de MMC, y de hecho, en nuestra serie de pacientes LASEK, no detectamos ningún caso de haze.

Una limitación de nuestro estudio es que evaluamos de forma conjunta los resultados del LASEK para la corrección de defectos refractivos residuales tras la implantación de cuatro modelos diferentes de lentes intraoculares, siendo una de ellas monofocal (lente Acrysof SA60AT), 2 multifocales difractivas (lentes AcrySof ReSTOR SA60D3 y Acri.LISA 366D) y una multifocal refractiva sectorial (lente M-Plus LS-312 MF30). Aunque los resultados visuales globales obtenidos en nuestro estudio son satisfactorios, creemos que son necesarios más estudios prospectivos que evalúen de forma individualizada los resultados visuales que se obtienen tras LASEK en función del modelo de lente intraocular implantada.

Por otra parte, una desventaja de las lentes multifocales con respecto a las lentes monofocales es que las primeras, a pesar de proporcionar buenos resultados en cuanto a agudeza visual ^{79,80}, también inducen una reducción de la calidad de la visión (pérdida de sensibilidad al contraste, degradación de la imagen por halos y glare) ⁷⁹⁻⁸² especialmente en condiciones de baja iluminación. Si además consideramos que cualquier procedimiento de cirugía refractiva corneal induce cierto grado de aberraciones ópticas, pensamos que son necesarios estudios prospectivos que permitan conocer mejor cómo afecta la cirugía corneal con láser excimer a la calidad visual postoperatoria de aquellos ojos que además llevan implantada una lente intraocular multifocal.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, concluimos que el LASEK es una técnica eficaz, segura y predecible para la corrección de defectos refractivos residuales tras cirugía cristaliniiana. Consideramos que la ablación de superficie es una alternativa segura, al disminuir el riesgo de complicaciones asociadas con el flap estromal, y precisa, al evitar los cambios refractivos inducidos por la creación del flap en el LASIK.

CONCLUSIONES

Como resultado de la presente tesis doctoral, se establecen las siguientes conclusiones:

1) La técnica LASIK, independientemente del método empleado para la creación del lenticulo corneal (microqueratomo o láser de femtosegundo), tiene una menor predictibilidad en la población présbita. Aplicando un nomograma edad-dependiente, se objetiva una tendencia a la hipocorrección de la miopía con la edad, tanto con el LASIK mecánico como con el femto-LASIK.

2) La técnica LASEK con MMC es un procedimiento eficaz y seguro para la corrección de la miopía, independientemente de la edad del paciente. Aplicando un nomograma edad-dependiente, el LASEK con MMC tiene una menor predictibilidad en la población présbita.

3) La recuperación visual inicial tras LASEK con MMC no parece estar influenciada por la edad del paciente. Sin embargo, a partir del mes de la cirugía, la recuperación visual es mejor en los pacientes jóvenes (18-40 años). Asimismo, los resultados en cuanto a AVcc, eficacia y predictibilidad son significativamente mejores en este grupo de edad.

4) La monovisión inducida por la técnica LASIK proporciona una muy buena agudeza visual espontánea de cerca, sin alterar significativamente la agudeza visual de lejos. La sensibilidad al contraste en situación de monovisión se encuentra dentro de los límites considerados normales en la población présbita.

5) La monovisión inducida por LASIK no aumenta la tasa potencial de retratamientos esperable por la edad en la población présbita. La baja tasa de reversión de la monovisión es un indicador de la buena tolerancia de este procedimiento.

6) La creación de un mini-flap con el láser de femtosegundo sobre un LASIK previo es una técnica eficaz y segura para la corrección de la regresión refractiva tardía post-LASIK.

7) La técnica LASEK es una técnica eficaz, segura y predecible para la corrección de defectos refractivos residuales tras cirugía cristaliniiana.

BIBLIOGRAFÍA

1. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:588-98.
2. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44:367-408.
3. Gros-Otero J, Arruabarrena C, Teus MA. Central corneal thickness in a healthy Spanish population. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2011; 86:73-76.
4. Schallhom S. Refractive Surgery: past, present and future. En: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:1873-1892.
5. Tao A, Wang J, Chen Q, et al. Topographic thickness of Bowman's layer determined by ultra-high resolution spectral domain-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 52:3901-3907.
6. Chiou AG, Kaufman SC, Kaufman HE, et al. Clinical corneal confocal microscopy. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:482-500.
7. Thoft RA. The role of the limbus in ocular surface maintenance and repair. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989; 192:91-94.
8. Romano AC, Espana EM, Yoo SH, et al. Different cell sizes in human limbal and central corneal basal epithelia measured by confocal microscopy and flow cytometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:5125-5129.
9. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:1442-1443.
10. Cameron J. Corneal reaction to injury. En: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:115-133.
11. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, et al. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243:1056-1061.
12. Millin JA, Golub BM, Foster CS. Human basement membrane components of keratoconus and normal corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27:604-607.
13. Zheng T, Xu J. Age-related changes of human limbus on in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2008; 27:782-786.
14. Patel DV, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy of the normal human corneal limbus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2823-2827.
15. Benitez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, et al. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:3030-3035.
16. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1165-1169.
17. Gambato C, Longhin E, Catania AG, et al. Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253:267-275.
18. Yang Y, Hong J, Deng SX, Xu J. Age-related changes in human epithelial thickness measured with anterior optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:5032-5038.
19. Zhen T, Le Q, Hong J, Xu J. Comparison of human corneal cell density by age and corneal location: an in vivo confocal microscopy study. *BMC Ophthalmol* 2016; 16:109.

20. Alvarado J, Murphy C, Juster R. Age-related changes in the basement membrane of the human corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:1015-1028.
21. Komai Y, Ushiki T. The three dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:2244-2258.
22. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS. Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28:212-220.
23. Jalbert I, Stapleton F, Papas E, et al. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:225-236.
24. Germundsson J, Karanis G, Fagerholm P, Lagali N. Age-related thinning of Bowman's layer in the human cornea in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:6143-6149.
25. Dupps WJ Jr., Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res* 2006; 83:709-720.
26. Bron AJ. The architecture of the corneal stroma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:379-381.
27. Müller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:437-443.
28. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res* 2004; 78:503-512.
29. Barraquer RI. La córnea normal. En: Barraquer RI, de Toledo MC, Torres E, eds. *Distrofias y degeneraciones corneales*. 1ª ed. Barcelona: Espaxs; 2004:29-43.
30. Castoro JA, Bettelheim AA, Bettelheim FA. Water gradients across bovine cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:963-968.
31. Prydal JI, Franc F, Dilly PN, et al. Keratocyte density and size in conscious humans by digital image analysis of confocal images. *Eye (Lond)* 1998; 12:337-42.
32. Hahnel C, Somodi S, Weiss DG, et al. The keratocyte network of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea* 2000; 19:185-193.
33. Berlau J, Becker HH, Stave J, et al. Depth and age-dependent distribution of keratocytes in healthy human corneas: a study using scanning-slit confocal microscopy in vivo. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:611-616.
34. Rajan MS, Watters W, Patmore A, et al. In vitro human corneal model to investigate stromal epithelial interactions following refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:1789-1801.
35. Dawson DG, Edelhauser HF, Grossniklaus HE. Long-term histopathologic findings in human corneal wounds after refractive surgical procedures. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:168-178.
36. Moller-Pedersen T, Cavanagh HD, Petroll WM, et al. Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy: a 1-year confocal microscopic study. *Ophthalmology* 2000; 107:1235-1245.
37. Moller-Pedersen T. Keratocyte reflectivity and corneal haze. *Exp Eye Res* 2004; 78:553-560.
38. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001; 20:374-384.

39. Patel S, McLaren J, Hodge D, et al. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:333-339.
40. Pacella E, Pacella F, De Paolis G, et al. Glycosaminoglycans in the human cornea: age-related changes. *Ophthalmology and eye diseases* 2015;7:1-5.
41. Daxer A, Misof K, Grabner B, et al. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:644-648.
42. Malik NS, Moss Sj, Ahmed N, et al. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1138:222-228.
43. Marchini M, Morocutti M, Ruggeri A, et al. Differences in the fibril structure of corneal and tendon collagen. An electron microscopy and X-ray diffraction investigation. *Connect Tissue Res* 1986; 15:269-281.
44. Amparo F, Patel S, Alio JL, et al. Relationship between patient age and refractive index of the corneal stroma during refractive surgery assisted by femtosecond laser flap creation. *Cornea* 2012; 31:751-755.
45. Patel S, Alio JL, Amparo F, et al. The influence of age on the refractive index of the human corneal stroma resected using a mechanical microkeratome. *Cornea* 2011; 30:1353-1357.
46. Arffa R. Anatomía de la córnea. En: Arffa RC, eds. *Enfermedades de la córnea*. 4º ed. Harcourt Brace; 1999:1-30.
47. Dua HS, Faraj LA, Said DG, et al. Human corneal anatomy redefined: A novel pre-Descemet's layer (Dua's Layer). *Ophthalmology* 2013; 120:1778-1785.
48. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:1942-1947.
49. Jun AS, Chakravati S, Edelhauser HF, et al. Aging changes of mouse corneal endothelium and Descemet's membrane. *Exp Eye Res* 2006; 83:890-896.
50. Kabosova A, Azar DT, Bannikov GA, et al. Compositional differences between infant and adult human corneal basement membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:4989-4999.
51. Joyce NC. Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22:359-389.
52. Senoo T, Joyce NC. Cell cycle kinetics in corneal endothelium from old and young donors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:660-667.
53. Joyce NC. Cell cycle status in human corneal endothelium. *Exp Eye Res* 2005; 81:629-638.
54. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:779-782.
55. Galgauskas S, Norvydaitė D, Krasauskaitė D, et al. Age-related changes in corneal thickness and endothelial characteristics. *Clin Interv Aging* 2013;8:1445-1450.
56. Roszkowska AM, Colosi P, D'Angelo P, et al. Age-related modifications of the corneal endothelium in adults. *Int Ophthalmol* 2004; 25:163-166.
57. Snellingen T, Rao GN, Shrestha JK, et al. Quantitative and morphological characteristics of the human corneal endothelium in relation to age, gender, and ethnicity in cataract populations of South Asia. *Cornea* 2001; 20:55-58.
58. Guthoff RF, Wiens H, Hahnel C, et al. Epithelial innervation of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea* 2005; 24:608-613.

59. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003; 76:521-542.
60. Jalavisto E, Orma E, Tawast, M. Ageing and relation between stimulus intensity and duration in corneal sensibility. *Acta Physiol Scand* 1951; 23:224-233.
61. Boberg-Ans J. On the corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1956; 34:149-162.
62. Millodot M. The influence of age on the sensitivity of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16:240-242.
63. Roszkowska AM, Colosi P, Ferreri M. Age-related modifications of corneal sensitivity. *Ophthalmologica* 2004; 218:350-355.
64. Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, et al. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:513-519.
65. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:2341-2345.
66. Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:173-181.
67. Murphy PJ, Patel S, Kong N, et al. Noninvasive assessment of corneal sensitivity in young and elderly diabetic and nondiabetic subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1737-1742.
68. Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, et al. The effect of age on the corneal subbasal nerve plexus. *Cornea* 2005; 24:705-709.
69. Dvorscak L, Marfurt CF. Age-related changes in rat corneal epithelial nerve density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 910-916.
70. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:156-162.
71. Sherrard ES, Novakovic P, Speedwell L. Age-related changes of the corneal endothelium and stroma as seen in vivo by specular microscopy. *Eye (Lond)* 1987;1:197-203.
72. Knox Cartwright NE, Tyrer JR, Marshall J. Age-related differences in the elasticity of the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 4324-4329.
73. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, et al. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:5337-5347.
74. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer. *J Refract Surg* 2009; 25:888-893.
75. Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, et al. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1371-1375.
76. Elsheikh A, Wang D, Rama P, et al. Experimental assessment of human corneal hysteresis. *Curr Eye Res* 2008; 33:205-213.
77. Elsheikh A, Alhasso D, Rama P. Biomechanical properties of human and porcine corneas. *Exp Eye Res* 2008; 86:783-790.
78. Portney V. Light distribution in diffractive multifocal optics and its optimization. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:2053-2059.
79. Lichtinger A, Rootman DS. Intraocular lenses for presbyopia correction: past, present, and future. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23:40-46.

80. Cochener B, Lafuma A, Khoshnood B, et al. Comparison of outcomes with multifocal intraocular lenses: a meta-analysis. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:45-56.
81. de Vries NE, Webers CA, Touwslager WR, et al. Dissatisfaction after implantation of multifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:859-865.
82. Fan-Paul NI, Li J, Miller JS, et al. Night vision disturbances after corneal refractive surgery. *Surv Ophthalmol* 2002; 47:533-546.
83. Qazi MA, Pepose JS, Shuster JJ. Implantation of scleral expansion band segments for the treatment of presbyopia. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:808-815.
84. Durrie DS, Schumer DJ, Cavanaugh TB. Holmium:YAG laser thermokeratoplasty for hyperopia. *J Refract Corneal Surg* 1994; 10:S277-280.
85. McDonald M. Conductive keratoplasty for the correction of low to moderate hyperopia: one-year results on the first 54 eyes. *Ophthalmology* 2002; 109:1583.
86. Hersh PS. Optics of conductive keratoplasty: implications for presbyopia management. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103:412-456.
87. McDonald MB, Hersh PS, Manche EE, et al. Conductive keratoplasty for the correction of low to moderate hyperopia: U.S. clinical trial 1-year results on 355 eyes. *Ophthalmology* 2002; 109:1978-1989; discussion 1989-1990.
88. Esquenazi S, He J, Kim DB, et al. Wound-healing response and refractive regression after conductive keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:480-486.
89. Alio JL, Amparo F, Ortiz D, et al. Corneal multifocality with excimer laser for presbyopia correction. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:264-271.
90. Pinelli R, Ortiz D, Simonetto A. Correction of presbyopia in hyperopia with a center-distance, paracentral-near technique using the Technolas 217z platform. *J Refract Surg* 2008; 24:494-500.
91. Baudu P, Penin F, Arba Mosquera S. Uncorrected binocular performance after biaspheric ablation profile for presbyopic corneal treatment using AMARIS with the PresbyMAX module. *Am J Ophthalmol* 2013; 155:636-647, 647.e1.
92. Reinstein DZ, Carp GI, Archer TJ, et al. LASIK for presbyopia correction in emmetropic patients using aspheric ablation profiles and a micro-monovision protocol with the Carl Zeiss Meditec MEL 80 and VisuMax. *J Refract Surg* 2012; 28:531-541.
93. Garcia-Gonzalez M, Teus MA. Uncorrected binocular performance after biaspheric ablation profile (PresyMAX) for presbyopic corneal treatment. *Am J Ophthalmol* 2013; 156:847-848.
94. Garcia-Gonzalez M, Teus MA. Nonwavefront-guided presby reversal treatment targeting a monofocal cornea after bi-aspheric ablation profile in a patient intolerant to multifocality. *J Refract Surg* 2014; 30:440.
95. Bouzoukis DI, Kymionis GD, Limnopoulos AN, et al. Femtosecond laser-assisted corneal pocket creation using a mask for inlay implantation. *J Refract Surg* 2011; 27:818-820.
96. Gatinel D, El Danasoury A, Rajchles S, et al. Recentration of a small-aperture corneal inlay. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:2186-2191.
97. Yilmaz OF, Alagöz N, Pekel G, et al. Intracorneal inlay to correct presbyopia: Long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:1275-1281.
98. Seyeddain O, Bachernegg A, Riha W, et al. Femtosecond laser-assisted small-aperture corneal inlay implantation for corneal compensation of presbyopia: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:234-241.

99. Dexl AK, Seyeddain O, Riha W, et al. Reading performance and patient satisfaction after corneal inlay implantation for presbyopia correction: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:1808-1816.
100. Bouzoukis DI, Kymionis GD, Panagopoulou SI, et al. Visual outcomes and safety of a small diameter intrastromal refractive inlay for the corneal compensation of presbyopia. *J Refract Surg* 2012; 28:168-173.
101. Garza EB, Gomez S, Chayet A, et al. One-year safety and efficacy results of a hydrogel inlay to improve near vision in patients with emmetropic presbyopia. *J Refract Surg* 2013; 29:166-172.
102. Yilmaz OF, Bayraktar S, Agca A, et al. Intracorneal inlay for the surgical correction of presbyopia. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1921-1927.
103. Waring GOHth. Correction of presbyopia with a small aperture corneal inlay. *J Refract Surg* 2011; 27:842-845.
104. Seyeddain O, Hohensinn M, Riha W, et al. Small-aperture corneal inlay for the correction of presbyopia: 3-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:35-45.
105. Garcia-Gonzalez M, Teus MA. Comparison of contrast sensitivity and through focus in small-aperture inlay, accommodating intraocular lens, or multifocal intraocular lens subjects. *Am J Ophthalmol* 2016; 161:218-219.
106. Garcia-Gonzalez M, Teus MA, Gros-Otero J. RE: Whitman et al.: Treatment of presbyopia in emmetropes using a shape-changing corneal inlay: one-year clinical outcomes. *Ophthalmology* 2016; 123:466-475.
107. Khoramnia R, Holzer MP, Fitting A, et al. Functional results after bilateral intrastromal femtosecond laser correction of presbyopia. *Ophthalmologe* 2013; 110:1163-1170.
108. Khoramnia R, Fitting A, Rabsilber TM, et al. Intrastromal femtosecond laser surgical compensation of presbyopia with six intrastromal ring cuts: 3-year results. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:170-177.
109. Fitting A, Menassa N, Auffarth GU, et al. Effect of intrastromal correction of presbyopia with femtosecond laser (INTRACOR) on mesopic contrast sensitivity. *Ophthalmologe* 2012; 109:1001-1007.
110. Jain S, Arora I, Azar DT. Success of monovision in presbyopes: review of the literature and potential applications to refractive surgery. *Surv Ophthalmol* 1996; 40:491-499.
111. Sato T, Akiyama K, Shibata H. A new surgical approach to myopia. *Am J Ophthalmol* 1953; 36:823-829.
112. Barraquer JI. Autokeratoplasty with optical carving for the correction of myopia (Keratomileusis). *An Med Espec* 1965; 51:66-82.
113. Ainslie D. The surgical correction of refractive errors by keratomileusis and keratophakia. *Ann Ophthalmol* 1976; 8:349-367.
114. Barraquer JI. Keratomileusis for myopia and aphakia. *Ophthalmology* 1981; 88:701-708.
115. Swinger CA, Barraquer JI. Keratophakia and keratomileusis: clinical results. *Ophthalmology* 1981; 88:709-715.
116. Friedlander MH, Rich LF, Werblin TP, et al. Keratophakia using preserved lenticules. *Ophthalmology* 1980; 87:687-692.
117. Werblin TP, Kaufman HE, Friedlander MH. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. III. Preliminary results of a prospective clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:1957-1960.

118. McDonald MB, Kaufmann HE, Aquavolla JV, et al. The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in adults. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:358-365.
119. McDonald MB, Kaufmann HE, Aquavolla JV, et al. The nationwide study of epikeratophakia for myopia. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:375-383.
120. Lyle WA, Jin GJ. Initial results of automated lamellar keratoplasty for correction of myopia: one year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:31-43.
121. Esquenazi S. Comparison of laser in situ keratomileusis and automated lamellar keratoplasty for the treatment of myopia. *J Refract Surg* 1997; 13:637-643.
122. Trokel SL, Srinivasan R, Braren B. Excimer laser surgery of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:710-715.
123. Puliafito CA, Stern D, Krueger RR, et al. High-speed photography of excimer laser ablation of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:1255-1259.
124. Krueger RR, Trokel SL, Schubert HD. Interaction of ultraviolet laser light with the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26:1455-1464.
125. Boyd, B., *Entendiendo los láseres refractivos*, in *LASIK: presente y futuro*, A.S. Boyd BJ., Agarwal A., Agarwal A., Editor 2001, Highlights of Ophthalmology: Panamá.
126. Oshika T, Klyce SD, Smolek MK, et al. Corneal hydration and central islands after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1575-1580.
127. Krueger RR, Saedy NF, McDonnell PJ. Clinical analysis of steep central islands after excimer laser photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:377-381.
128. Pettit GH. The Alcon/Summit/Autonomous perspective on fixed vs. variable spot ablation. *J Refract Surg* 2001; 17:S592-593.
129. Fiore T, Carones F, Brancato R. Broad beam vs. flying spot excimer laser: refractive and videokeratographic outcomes of two different ablation profiles after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2001; 17:534-541.
130. Porter J, Yoon G, MacRae S, et al. Surgeon offsets and dynamic eye movements in laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:2058-2066.
131. Gobbi PG, Carones F, Brancato R, et al. Automatic eye tracker for excimer laser photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1995; 11:S337-S342.
132. Pallikaris I, McDonald MB, Siganos D, et al. Tracker-assisted photorefractive keratectomy for myopia of -1 to -6 diopters. *J Refract Surg* 1996; 12:240-247.
133. McDonald MB, Deitz MR, Frantz JM, et al. Photorefractive keratectomy for low-to-moderate myopia and astigmatism with a small-beam, tracker-directed excimer laser. *Ophthalmology* 1999; 106:1481-1488; discussion 1488-9.
134. Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1988; 14:46-52.
135. McDonald MB, Frantz JM, Klyce SD, et al. Central photorefractive keratectomy for myopia. The blind eye study. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:799-808.
136. Sher NA, Frantz JM, Talley A, et al. Topical diclofenac in the treatment of ocular pain after excimer photorefractive keratectomy. *Refract Corneal Surg* 1993; 9:425-436.
137. Gartry DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Photorefractive keratectomy with an argon fluoride excimer laser: a clinical study. *Refract Corneal Surg* 1991; 7: 420-435.
138. O'Brart DP, Gartry DS, Lohmann CP, et al. Excimer laser photorefractive keratectomy for myopia: comparison of 4.00- and 5.00-millimeter ablation zones. *J Refract Corneal Surg* 1994; 10:87-94.

139. O'Brart DP, Lohmann CP, Fitzke FW, et al. Night vision after excimer laser photorefractive keratectomy: haze and halos. *Eur J Ophthalmol* 1994; 4:43-51.
140. O'Brart DP, Corbett MC, Lohmann CP, et al. The effects of ablation diameter on the outcome of excimer laser photorefractive keratectomy. A prospective, randomized, double-blind study. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:438-443.
141. Corbett MC, Verma S, O'Brart DP, et al. Effect of ablation profile on wound healing and visual performance 1 year after excimer laser photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:224-234.
142. Kalski RS, Sutton G, Bin Y, et al. Comparison of 5-mm and 6-mm ablation zones in photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg* 1996; 12:61-67.
143. Rajan MS, O'Brart D, Jaycock P, et al. Effects of ablation diameter on long-term refractive stability and corneal transparency after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 2006; 113:1798-1806.
144. Gartry DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Excimer laser photorefractive keratectomy. 18-month follow-up. *Ophthalmology* 1992; 99:1209-1219.
145. Stephenson CG, Gartry DS, O'Brart D, et al. Photorefractive keratectomy. A 6-year follow-up study. *Ophthalmology* 1998; 105:273-281.
146. Kremer I, Kaplan A, Novikov I, et al. Patterns of late corneal scarring after photorefractive keratectomy in high and severe myopia. *Ophthalmology* 1999; 106:467-473.
147. Lohmann CP, Gartry DS, Muir MK, et al. Corneal haze after excimer laser refractive surgery: objective measurements and functional implications. *Eur J Ophthalmol* 1991; 1:173-180.
148. Buratto L, Ferrari M, Rama P. Excimer laser intrastromal keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:291-295.
149. Buratto L, Ferrari M, Genisi C. Myopic keratomileusis with the excimer laser: one-year follow up. *Refract Corneal Surg* 1993; 9:12-19.
150. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, et al. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med* 1990; 10:463-468.
151. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Siganos DS, et al. A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis. Human studies. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1699-1702.
152. Kremer FB, Dufek M. Excimer laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1995; 11:S244-S247.
153. el Danasoury MA, el Magharaby A, Klyce SD, et al. Comparison of photorefractive keratectomy with excimer laser in situ keratomileusis in correcting low myopia (from -2.00 to -5.50 diopters). A randomized study. *Ophthalmology* 1999; 106:411-420; discussion 420-421.
154. Hersh PS, Brint SF, Maloney RK, et al. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia. A randomized prospective study. *Ophthalmology* 1998; 105:1512-1522, discussion 1522-1523.
155. Helmy SA, Salah A, Badawy TT, et al. Photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia between 6.00 and 10.00 diopters. *J Refract Surg* 1996; 12:417-421.
156. Pallikaris IG, Siganos DS. Excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia. *J Refract Corneal Surg* 1994; 10:498-510.
157. Salah T, Waring GO 3rd, el Maghraby A, et al. Excimer laser in situ keratomileusis under a corneal flap for myopia of 2 to 20 diopters. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:143-155.

158. Knorz MC, Liermann A, Seiberth V, et al. Laser in situ keratomileusis to correct myopia of -6.00 to -29.00 diopters. *J Refract Surg* 1996; 12:575-584.
159. Guell JL, Muller A. Laser in situ keratomileusis (LASIK) for myopia from -7 to -18 diopters. *J Refract Surg* 1996; 12:222-228.
160. Magallanes R, Shah S, Zadok D, et al. Stability after laser in situ keratomileusis in moderately and extremely myopic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:1007-1012.
161. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998; 14:312-317.
162. Ou RJ, Shaw EL, Glasgow BJ. Keratectasia after laser in situ keratomileusis (LASIK): evaluation of the calculated residual stromal bed thickness. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:771-773.
163. Binder PS. Ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:2419-2429.
164. Randleman JB, Russell B, Ward MA, et al. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology* 2003; 110:267-275.
165. Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, et al. Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology* 2002; 109:1642-1646.
166. Randleman JB. Post-laser in-situ keratomileusis ectasia: current understanding and future directions. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:406-412.
167. Sugar A, Rapuano CJ, Culbertson WW, et al. Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109:175-187.
168. Gimbel HV, Penno EE, van Westenbrugge JA, et al. Incidence and management of intraoperative and early postoperative complications in 1000 consecutive laser in situ keratomileusis cases. *Ophthalmology* 1998; 105:1839-1847; discussion 1847-1848.
169. Lin RT, Maloney RK. Flap complications associated with lamellar refractive surgery. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:129-136.
170. Melki SA, Azar DT. LASIK complications: etiology, management, and prevention. *Surv Ophthalmol* 2001; 46:95-116.
171. Randleman JB, Shah RD. LASIK interface complications: etiology, management, and outcomes. *J Refract Surg* 2012; 28:575-586.
172. Carpel EF, Carlson KH, Shannon S. Folds and striae in laser in situ keratomileusis flaps. *J Refract Surg* 1999; 15:687-690.
173. Ibarz Barbera M, Garcia Gonzalez M, Teus Guezala M. Transepithelial phototherapeutic keratectomy to treat chronic laser in situ keratomileusis-flap macrostriae. A case review. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012; 87:407-410.
174. Henry CR, Canto AP, Galor A, et al. Epithelial ingrowth after LASIK: clinical characteristics, risk factors, and visual outcomes in patients requiring flap lift. *J Refract Surg* 2012; 28:488-492.
175. Stulting RD, Randleman JB, Couser JM, et al. The epidemiology of diffuse lamellar keratitis. *Cornea* 2004; 23:680-688.
176. Garcia-Gonzalez M, Gil-Cazorla R, Teus MA. Surgical flap amputation for central flap necrosis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:2018-2021.
177. Llovet F, de Rojas V, Interlandi E, et al. Infectious keratitis in 204586 LASIK procedures. *Ophthalmology* 2010; 117:232-238. e1-4.

178. Wilson SE, Ambrosio R. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:405-406.
179. Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, et al. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001; 20:30-32.
180. Krueger RR, Marchi V, Gualano A, et al. 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; 24:1434-1440.
181. Sugar A. Ultrafast (femtosecond) laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13:246-249.
182. Moshirfar M, Gardiner JP, Schliesser JA, et al. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: retrospective comparison. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1925-1933.
183. Stonecipher K, Ignacio TS, Stonecipher M. Advances in refractive surgery: microkeratome and femtosecond laser flap creation in relation to safety, efficacy, predictability, and biomechanical stability. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:368-372.
184. Muñoz G, Albarrán-Diego C, Sakla HF, et al. Transient light-sensitivity syndrome after laser in situ keratomileusis with the femtosecond laser Incidence and prevention. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:2075-2079.
185. Mohan RR, Hutcheon AE, Choi R, et al. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res* 2003; 76:71-87.
186. Netto MV, Mohan RR, Ambrósio R Jr, et al. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea* 2005; 24:509-522.
187. Alio JL, Javaloy J. Corneal inflammation following corneal photoablative refractive surgery with excimer laser. *Surv Ophthalmol* 2013; 58:11-25.
188. Mitooka K, Ramirez M, Maguire LJ, et al. Keratocyte density of central human cornea after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:307-314.
189. Netto MV, Mohan RR, Sinha S, et al. Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK. *Exp Eye Res* 2006; 82:788-797.
190. Auzeur O, Pisella PJ, Bokobza Y, et al. Corneal stromal changes after LASIK. *J Fr Ophthalmol* 2002; 25:9-14.
191. Netto MV, Mohan RR, Medeiros FW, et al. Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comparison of stromal wound healing and inflammation. *J Refract Surg* 2007; 23:667-676.
192. Kim JY, Kim MJ, Kim TI, et al. A femtosecond laser creates a stronger flap than a mechanical microkeratome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:599-604.
193. Sonigo B, Iordanidou V, Chong-Sit D, et al. In vivo corneal confocal microscopy comparison of intralase femtosecond laser and mechanical microkeratome for laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:2803-2811.
194. Chen MC, Lee N, Bourla N, et al. Corneal biomechanical measurements before and after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1886-1891.
195. Uzbek AK, Kamburoglu G, Mahmoud AM, et al. Change in biomechanical parameters after flap creation using the Intralase femtosecond laser and subsequent excimer laser ablation. *Curr Eye Res* 2011; 36:614-619.
196. Jaycock PD, Lobo L, Ibrahim J, et al. Interferometric technique to measure biomechanical changes in the cornea induced by refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:175-184.

197. Kymionis GD, Tsiklis N, Karp CL, et al. Unilateral corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in a patient with uncomplicated photorefractive keratectomy in the fellow eye. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:859-861.
198. Dupps WJ Jr. Biomechanical modeling of corneal ectasia. *J Refract Surg* 2005; 21:186-190.
199. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Comparison of the changes in corneal biomechanical properties after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2009; 28:765-769.
200. Javadi MA, Mohammadpour M, Rabei HM. Keratectasia after LASIK but not after PRK in one patient. *J Refract Surg* 2006; 22:817-820.
201. Binder PS, Lindstrom RL, Stulting RD, et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:2035-2038.
202. Buzard KA, Tuengler A, Febraro JL. Treatment of mild to moderate keratoconus with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1600-1609.
203. Lafond G, Bazin R, Lajoie C. Bilateral severe keratoconus after laser in situ keratomileusis in a patient with forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:1115-1118.
204. Taneri S, Zieske JD, Azar DT. Evolution, techniques, clinical outcomes, and pathophysiology of LASEK: review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:576-602.
205. Netto MV, Wilson SE. Indications for excimer laser surface ablation. *J Refract Surg* 2005; 21:734-741.
206. Condon PI, O'Keefe M, Binder PS. Long-term results of laser in situ keratomileusis for high myopia: risk for ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:583-590.
207. Guirao A. Theoretical elastic response of the cornea to refractive surgery: risk factors for keratectasia. *J Refract Surg* 2005; 21:176-185.
208. Tabbara KF, Kotb AA. Risk factors for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology* 2006; 113:1618-1622.
209. Hamilton DR, Johnson Rd, Lee N, et al. Differences in the corneal biomechanical effects of surface ablation compared with laser in situ keratomileusis using a microkeratome or femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:2049-2056.
210. Tran DB, Sarayba MA, Bor Z, et al. Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and Hansatome flap creation in fellow eyes: potential impact on wavefront-guided laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:97-105.
211. Kezirian GM, Stonecipher KG. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical keratomes for laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:804-811.
212. Durrie DS, Kezirian GM. Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront-guided laser in situ keratomileusis: prospective contralateral eye study. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:120-126.
213. Ortiz D, Alio JL, Pinero D. Measurement of corneal curvature change after mechanical laser in situ keratomileusis flap creation and femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:238-242.
214. Schmack I, Dawson DG, McCarey BE, et al. Cohesive tensile strength of human LASIK wounds with histologic, ultrastructural, and clinical correlations. *J Refract Surg* 2005; 21:433-445.

215. von Jagow B, Kohnen T. Corneal architecture of femtosecond laser and microkeratome flaps imaged by anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:35-41.
216. Stahl JE, Durrie DS, Schwendeman FJ, et al. Anterior segment OCT analysis of thin IntraLase femtosecond flaps. *J Refract Surg* 2007; 23:555-558.
217. Zhang Y, Chen YG, Xia YJ. Comparison of Corneal Flap Morphology Using AS-OCT in LASIK With the WaveLight FS200 Femtosecond Laser Versus a Mechanical Microkeratome. *J Refract Surg* 2013; 29:320-324.
218. Asano-Kato N, Toda I, Hori-Komai Y, et al. Epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis: clinical features and possible mechanisms. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:801-807.
219. Letko E, Price MO, Price FW Jr. Influence of original flap creation method on incidence of epithelial ingrowth after LASIK retreatment. *J Refract Surg* 2009; 25:1039-1041.
220. Rocha KM, Kagan R, Smith SD, et al. Thresholds for interface haze formation after thin-flap femtosecond laser in situ keratomileusis for myopia. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:966-972, 972 e1.
221. Zhou Y, Tian L, Wang N, Dougherty PJ. Anterior segment optical coherence tomography measurement of LASIK flaps: femtosecond laser vs microkeratome. *J Refract Surg* 2011; 27:408-416.
222. Ahn H, Kim JK, Kim CK, et al. Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 3 femtosecond lasers and a microkeratome. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:349-357.
223. Vaddavalli PK, Yoo SH. Femtosecond laser in-situ keratomileusis flap configurations. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22:245-250.
224. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Three-dimensional LASIK flap thickness variability: topographic central, paracentral and peripheral assessment, in flaps created by a mechanical microkeratome (M2) and two different femtosecond lasers (FS60 and FS200). *Clin Ophthalmol* 2013; 7:675-683.
225. Ucakhan OO. Corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using the summit Krumeich-Barraquer microkeratome. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:798-804.
226. Shemesh G, Dotan G, Lipshitz I. Predictability of corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using three different microkeratomes. *J Refract Surg* 2002; 18:S347-S351.
227. Kim JH, Lee D, Rhee KI. Flap thickness reproducibility in laser in situ keratomileusis with a femtosecond laser: optical coherence tomography measurement. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:132-136.
228. Salomao MQ, Wilson SE. Femtosecond laser in laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1024-1032.
229. Huhtala A, Pietilä J, Mäkinen P, et al. Femtosecond lasers for laser in situ keratomileusis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol* 2016; 10:393-404.
230. Binder PS. Flap dimensions created with the IntraLase FS laser. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:26-32.
231. Dawson DG, Kramer TR, Grossniklaus HR, et al. Histologic, ultrastructural, and immunofluorescent evaluation of human laser-assisted in situ keratomileusis corneal wounds. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:741-756.
232. Roberts C. Biomechanics of the cornea and wavefront-guided laser refractive surgery. *J Refract Surg* 2002; 18:S589-S592.

233. Krueger RR, Dupps WJ Jr. Biomechanical effects of femtosecond and microkeratome-based flap creation: prospective contralateral examination of two patients. *J Refract Surg* 2007; 23:800-807.
234. Zhang ZH, Jin HY, Suo Y, et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome laser in situ keratomileusis for myopia: Metaanalysis of randomized controlled trials. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:2151-2159.
235. Chen S, Feng Y, Stojanovic A, et al. IntraLase femtosecond laser vs mechanical microkeratomes in LASIK for myopia: a systematic review and meta-analysis. *J Refract Surg* 2012; 28:15-24.
236. Varley GA HD, Rapuano DJ, Schallhorn S, et al. LASIK for hyperopia, hyperopic astigmatism, and mixed astigmatism: a report of the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004; 111:1604-1617.
237. Davidorf JM, Zaldivar R, Oscherow S. Results and complications of laser in situ keratomileusis by experienced surgeons. *J Refract Surg* 1998; 14:114-122.
238. Gil-Cazorla R, Teus MA, de Benito-Llopis L, et al. Femtosecond laser vs mechanical microkeratome for hyperopic laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:16-21 e2.
239. Antonios R, Arba Mosquera S, Awwad ST. Hyperopic laser in situ keratomileusis: comparison of femtosecond laser and mechanical microkeratome flap creation. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41:1602-1609.
240. Alio JL, El Aswad A, Vega-Estrada A, et al. Laser in situ keratomileusis for high hyperopia (>5.0 diopters) using optimized aspheric profiles: efficacy and safety. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:519-527.
241. Kanellopoulos AJ. Topography-guided hyperopic and hyperopic astigmatism femtosecond laser-assisted LASIK: long-term experience with the 400 Hz eye-Q excimer platform. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:895-901.
242. Loewenstein A, Lipshitz I, Levanon D, et al. Influence of patient age on photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg* 1997; 13:23-26.
243. Hersh PS, Fry KL, Bishop DS. Incidence and associations of retreatment after LASIK. *Ophthalmology* 2003; 110:748-754.
244. Hu DJ, Feder RS, Basti S, et al. Predictive formula for calculating the probability of LASIK enhancement. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:363-368.
245. Netto MV, Wilson SE. Flap lift for LASIK retreatment in eyes with myopia. *Ophthalmology* 2004; 111:1362-1367.
246. Perlman EM, Reinert SE. Factors influencing the need for enhancement after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2004; 20:783-789.
247. Mimouni M, Vainer I, Sahpira Y, et al. Factors predicting the need for retreatment after laser refractive surgery. *Cornea* 2016; 35:607-612.
248. Valdez-García JE, Hernandez-Camarena JC, Martínez-Muñoz. 3-year follow-up after LASIK: assessing the risk factors for retreatment. *Int Ophthalmol* 2016; 36:91-96.
249. Bailey MD, Mitchell GL, Dhaliwal DK, et al. Patient satisfaction and visual symptoms after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2003; 110:1371-1378.
250. Pop M, Payette Y. Risk factors for night vision complaints after LASIK for myopia. *Ophthalmology* 2004; 111:3-10.
251. Ghanem RC, de la Cruz J, Tobaigy FM, et al. LASIK in the presbyopic age group: safety, efficacy, and predictability in 40- to 69-year-old patients. *Ophthalmology* 2007; 114:1303-1310.

252. Luger MH, Ewering T, Arba-Mosquera S. Influence of patient age on high myopic correction in corneal laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:204-210.
253. Roberts C. Biomechanical customization: the next generation of laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:2-5.
254. Hovanesian JA, Shah SS, Maloney RK. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:577-584.
255. Raoof D, Pineda R. Dry eye after laser in-situ keratomileusis. *Semin Ophthalmol* 2014; 29:358-362.
256. Ambrosio R Jr, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 2008; 24:396-407.
257. Chao C, Stapleton F, Zhou X, et al. Structural and functional changes in corneal innervation after laser in situ keratomileusis and their relationship with dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253:2029-2039.
258. You L, Kruse FE, Volcker HE. Neurotrophic factors in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:692-702.
259. Belmonte C. Eye dryness sensations after refractive surgery: impaired tear secretion or "phantom" cornea? *J Refract Surg* 2007; 23:598-602.
260. Theophanous C, Jacobs DS, Hamrah P. Corneal neuralgia after LASIK. *Optom Vis Sci* 2015; 92:e233-e240.
261. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014; 12:32-45.
262. Yu EY, Leung A, Rao S, et al. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology* 2000; 107:2131-2135.
263. Albietsz JM, Lenton LM. Management of the ocular surface and tear film before, during, and after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2004; 20:62-71.
264. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:369-373.
265. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000; 19:483-486.
266. Khanal S, Tomlinson A, McFadyedn A, et al. Dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:1407-1414.
267. Tomlinson A, Khanl S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:4309-4315.
268. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 151:792-798 e1.
269. Tekwani NH, Huang D. Risk factors for intraoperative epithelial defect in laser in-situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:311-316.
270. Reidy JJ, Paulus MP, Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. *Cornea* 2000; 19:767-771.
271. Malecha MA. Anterior stromal puncture for recurrent corneal erosion after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:496-498.
272. Sridhar MS, Rapuano CJ, Cosar CB, et al. Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology* 2002; 109:674-679.

273. Dua HS, Lagnado R, Raj D, et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium: an alternative in the management of recurrent corneal erosions. *Ophthalmology* 2006; 113:404-411.
274. Garcia-Gonzalez M, Teus MA. Early phototherapeutic keratectomy for basement membrane dystrophy after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:389-392.
275. Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, et al. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology* 2008; 115:37-50.
276. Teus MA, de Benito-Llopis L, Garcia-Gonzalez M. Comparison of visual results between laser-assisted subepithelial keratectomy and epipolis laser in situ keratomileusis to correct myopia and myopic astigmatism. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:357-362.
277. Zhang Y, Xia YJ, Chen YG. Risk factors and management for inadvertent stromal dissection of Epi-LASIK. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013; 49:315-319.
278. Azar DT, Ang RT, Lee JB, et al. Laser subepithelial keratomileusis: electron microscopy and visual outcomes of flap photorefractive keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12:323-328.
279. Espana EM, Grueterich M, Mateo A, et al. Cleavage of corneal basement membrane components by ethanol exposure in laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:1192-1197.
280. Gil-Cazorla R, Teus MA, de Benito-Llopis, Garcia-Gonzalez M. Comparative study of two silicone hydrogel contact lenses used as bandage contact lenses after LASEK. *Optom Vis Sci* 2008; 85:884-888.
281. Wilson SE, Mohan RR, Hutcheon AE, et al. Effect of ectopic epithelial tissue within the stroma on keratocyte apoptosis, mitosis, and myofibroblast transformation. *Exp Eye Res* 2003; 76:193-201.
282. Campos M, Raman S, Lee M, et al. Keratocyte loss after different methods of de-epithelialization. *Ophthalmology* 1994; 101:890-894.
283. Campos M, Szerenyi K, Lee M, et al. Keratocyte loss after corneal deepithelialization in primates and rabbits. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:254-260.
284. Wilson SE, Liu JJ, Mohan RR. Stromal-epithelial interactions in the cornea. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18:293-309.
285. Tuominen IS, TEvo TM, Teppo AM, et al. Human tear fluid PDGF-BB, TNF-alpha and TGF-beta1 vs corneal haze and regeneration of corneal epithelium and subbasal nerve plexus after PRK. *Exp Eye Res* 2001; 72:631-641.
286. Baldwin HC, Marshall J. Growth factors in corneal wound healing following refractive surgery: A review. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:238-247.
287. Mohan RR, Liang Q, Kim WJ, et al. Apoptosis in the cornea: further characterization of Fas/Fas ligand system. *Exp Eye Res* 1997; 65:575-589.
288. Wilson SE, He YG, Weng J, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* 1996; 62:325-327.
289. Zieske JD, Guimaraes SR, Hutcheon AE. Kinetics of keratocyte proliferation in response to epithelial debridement. *Exp Eye Res* 2001; 72:33-39.
290. Daniels JT, Khaw PT. Temporal stimulation of corneal fibroblast wound healing activity by differentiating epithelium in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3754-3762.
291. Jester JV, Ho-Chang J. Modulation of cultured corneal keratocyte phenotype by growth factors/cytokines control in vitro contractility and extracellular matrix contraction. *Exp Eye Res* 2003; 77:581-592.

292. Garrett Q, Khaw PT, Blalock TD, et al. Involvement of CTGF in TGF-beta1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1109-1116.
293. Jester JV, Petroll WM, Cavanagh HD. Corneal stromal wound healing in refractive surgery: the role of myofibroblasts. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18:311-356.
294. Lin N, YeeSB, Mitra S, et al. Prediction of corneal haze using an ablation depth/corneal thickness ratio after laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg* 2004; 20:797-802.
295. Moller-Pedersen T, Cavanagh HD, Petroll WM, et al. Corneal haze development after PRK is regulated by volume of stromal tissue removal. *Cornea* 1998; 17:627-639.
296. Tabbara KF, El-Sheikh HF, Sharara NA, et al. Corneal haze among blue eyes and brown eyes after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 1999; 106:2210-2215.
297. Nagy ZZ, Hiscott P, Seitz B, et al. Clinical and morphological response to UV-B irradiation after excimer laser photorefractive keratectomy. *Surv Ophthalmol* 1997; 42:S64-S76.
298. Gabler B, Winkler von Mohrenfels C, Dreiss AK, et al. Vitality of epithelial cells after alcohol exposure during laser-assisted subepithelial keratectomy flap preparation. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:1841-1846.
299. Hazarbassanov R, Ben-Haim O, Varssano D, et al. Alcohol- vs hypertonic saline-assisted laser-assisted subepithelial keratectomy. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:171-176.
300. Teus MA, de Benito-Llopis L, Alió JL. Mitomycin C in corneal refractive surgery. *Surv Ophthalmol* 2009; 54:487-502.
301. Majmudar PA, Schallhorn SC, Cason JB, et al. Mitomycin C in corneal surface excimer laser ablation techniques: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015; 122:1085-1095.
302. Wang SL, Han JF, He XY, et al. Genetic variation of human cytochrome p450 reductase as a potential biomarker for mitomycin C-induced cytotoxicity. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:176-179.
303. Rockwell S, Kim SY. Cytotoxic potential of monoalkylation products between mitomycins and DNA: studies of decarbamoyl mitomycin C in wild-type and repair-deficient cell lines. *Oncol Res* 1995; 7:39-47.
304. Song JS, Kim JH, Yang M, et al. Mitomycin-C concentration in cornea and aqueous humor and apoptosis in the stroma after topical mitomycin-C application: effects of mitomycin-C application time and concentration. *Cornea* 2007; 26:461-467.
305. Netto MV, Mohan RR, Sinha S, et al. Effect of prophylactic and therapeutic mitomycin C on corneal apoptosis, cellular proliferation, haze, and long-term keratocyte density in rabbits. *J Refract Surg* 2006; 22:562-574.
306. Kim TI, Pak JH, Lee SY, et al. Mitomycin C-induced reduction of keratocytes and fibroblasts after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2978-2984.
307. Rajan MS, O'Brart DP, Patmore A, et al. Cellular effects of mitomycin-C on human corneas after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:1741-1747.

308. Gambato C, Ghirlando A, Moretto E, et al. Mitomycin C modulation of corneal wound healing after photorefractive keratectomy in highly myopic eyes. *Ophthalmology* 2005; 112:208-218; discussion 219.
309. Midena E, GAMBato C, Miotto S, et al. Long-term effects on corneal keratocytes of mitomycin C during photorefractive keratectomy: a randomized contralateral eye confocal microscopy study. *J Refract Surg* 2007; 23:S1011-S1014.
310. de Benito Llopis, L, Drake P, Cañadas P, et al. Keratocyte density after laser-assisted subepithelial keratectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:642-649 e1.
311. de Benito-Llopis, L, Cañadas P, Drake P, et al. Keratocyte density 3 months, 15 months, and 3 years after corneal surface ablation with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 2012; 153:17-23 e1.
312. Camellin M. Laser epithelial keratomileusis with mitomycin C: indications and limits. *J Refract Surg* 2004; 20:S693-698.
313. Lacayo GO 3rd, Majmudar PA. How and when to use mitomycin-C in refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16:256-259.
314. Carones F, Vigo L, Scandola E, et al. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:2088-2095.
315. Argento C, Cosentino MJ, Ganly M. Comparison of laser epithelial keratomileusis with and without the use of mitomycin C. *J Refract Surg* 2006; 22:782-786.
316. Seiler T, Matallana M, Sandler S, et al. Does Bowman's layer determine the biomechanical properties of the cornea? *Refract Corneal Surg* 1992; 8:139-142.
317. Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea* 2000; 19:417-420.
318. Hjortdal JO, Moller-Pedersen T, Ivarsen A, et al. Corneal power, thickness, and stiffness: results of a prospective randomized controlled trial of PRK and LASIK for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:21-29.
319. Rosa N, De Bernardo M, Iaccarino S, et al. Corneal biomechanical changes after myopic photorefractive keratectomy. *Semin Ophthalmol* 2015; 30:328-334.
320. Shah S, Liquezaman M, Yeung I, et al. The use of the Ocular Response Analyser to determine corneal hysteresis in eyes before and after excimer laser refractive surgery. *Cont Lens Anterior Eye* 2009; 32:123-128.
321. Kirwan C, O'Keefe M. Corneal hysteresis using the Reichert ocular response analyser: findings pre- and post-LASIK and LASEK. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:215-218.
322. Qazi MA, Sanderson JP, Mahmoud AM, et al. Postoperative changes in intraocular pressure and corneal biomechanical metrics Laser in situ keratomileusis versus laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1774-1788.
323. Ryan DS, Coe CD, Howard RS, et al. Corneal biomechanics following epi-LASIK. *J Refract Surg* 2011; 27:458-464.
324. Zhang L, Wang Y, Yang X. Ablation depth and its effects on corneal biomechanical changes in laser in situ keratomileusis and epipolis laser in situ keratomileusis. *Int Ophthalmol* 2014; 34:157-164.
325. Koller T, Iseli HP, Donitzky C, et al. Topography-guided surface ablation for forme fruste keratoconus. *Ophthalmology* 2006; 113:2198-2002.
326. Alpíns N, Stamatelatos G. Customized photoastigmatic refractive keratectomy using combined topographic and refractive data for myopia and astigmatism in

- eyes with forme fruste and mild keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:591-602.
327. Bilgihan K, OZdek SC, Konuk O, et al. Results of photorefractive keratectomy in keratoconus suspects at 4 years. *J Refract Surg* 2000; 16:438-443.
328. Mortensen J, Carlsson K, Ohrstrom A. Excimer laser surgery for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:893-898.
329. Kasparova EA, Kasparov AA. Six-year experience with excimer laser surgery for primary keratoconus in Russia. *J Refract Surg* 2003; 19:S250-S254.
330. Lovisolio CF, Fleming JF. Intracorneal ring segments for iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis or photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2002; 18:535-541.
331. de Benito-Llopis L, Teus MA, Hernandez-Verdejo JL. Comparison between three- and six-month postoperative refractive and visual results after laser epithelial keratomileusis with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:71-76 e2.
332. Rouweyha RM, Chuang AZ, Mitra S, et al. Laser epithelial keratomileusis for myopia with the autonomous laser. *J Refract Surg* 2002; 18:217-224.
333. Chen SH, Feng YG, Stojanovic A, et al. Meta-analysis of clinical outcomes comparing surface ablation for correction of myopia with and without 0.02% mitomycin C. *J Refract Surg* 2011; 27:530-541.
334. Rajan MS, Jaycock P, O'Brart D, et al. A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. *Ophthalmology* 2004; 111:1813-1824.
335. O'Connor J, O'Keeffe M, Condon PI. Twelve-year follow-up of photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Refract Surg* 2006; 22:871-877.
336. Alio JL, Soria FA, Abbouda A, et al. Fifteen years follow-up of photorefractive keratectomy up to 10D of myopia: outcomes and analysis of the refractive regression. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:626-632.
337. de Benito-Llopis, L, Alio JL, Ortiz D, et al. Ten-year follow-up of excimer laser surface ablation for myopia in thin corneas. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:768-773, 773 e1-2.
338. de Benito-Llopis, L, Teus MA, Sánchez-Pina JM, et al. Comparison between LASEK and LASIK for the correction of low myopia. *J Refract Surg* 2007; 23:139-145.
339. Teus MA, de Benito-Llopis L, Sanchez-Pina JM. LASEK versus LASIK for the correction of moderate myopia. *Optom Vis Sci* 2007; 84:605-610.
340. de Benito-Llopis L, Teus MA, Sanchez-Pina JM. Comparison between LASEK with mitomycin C and LASIK for the correction of myopia of -7.00 to -13.75 D. *J Refract Surg* 2008; 24:516-523.
341. Spadea L, Sabetti L, D'Allessandri L, et al. Photorefractive keratectomy and LASIK for the correction of hyperopia: 2-year follow-up. *J Refract Surg* 2006; 22:131-136.
342. Autrata R, Rehurek J. Laser-assisted subepithelial keratectomy and photorefractive keratectomy for the correction of hyperopia. Results of a 2-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:2105-2114.
343. O'Brart DP, Mellington F, Jones S, et al. Laser epithelial keratomileusis for the correction of hyperopia using a 7.0-mm optical zone with the Schwind ESIRIS laser. *J Refract Surg* 2007; 23:343-354.
344. Hefetz L, Domnitz Y, Haviv D, et al. Influence of patient age on refraction and corneal haze after photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:637-638.

345. Rao SN, Chuck RS, Chang AH, et al. Effect of age on the refractive outcome of myopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:543-546.
346. Mantry S, Shah S. Surgical management of presbyopia. *Cont Lens Anterior Eye* 2004; 27:171-175.
347. Gil-Cazorla R, Shah S, Naroo SA. A review of the surgical options for the correction of presbyopia. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:62-70.
348. Schor C, Landsman L, Erickson P. Ocular dominance and the interocular suppression of blur in monovision. *Am J Optom Physiol Opt* 1987; 64:723-730.
349. Seijas O, Gómez de Liaño P, Gómez de Liaño R, et al. Ocular dominance diagnosis and its influence in monovision. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:209-216.
350. Braun EH, Lee J, Steinert RF. Monovision in LASIK. *Ophthalmology* 2008; 115:1196-1202.
351. Fawcett SL, Herman WK, Alfieri CD, et al. Stereoacuity and foveal fusion in adults with long-standing surgical monovision. *J AAPOS* 2001; 5:342-347.
352. Handa T, Mukuno K, Uozato H, et al. Ocular dominance and patient satisfaction after monovision induced by intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:769-774.
353. Pollard ZF, Greenberg MF, Bordenca M, et al. Strabismus precipitated by monovision. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:479-482 e1.
354. Miranda D, Krueger RR. Monovision laser in situ keratomileusis for pre-presbyopic and presbyopic patients. *J Refract Surg* 2004; 20:325-328.
355. Sippel KC, Jain S, Azar DT. Monovision achieved with excimer laser refractive surgery. *Int Ophthalmol Clin* 2001; 41:91-101.
356. Hom MM. Monovision and LASIK. *J Am Optom Assoc* 1999; 70:117-122.
357. Collins M, Goode A, Brown B. Distance visual acuity and monovision. *Optom Vis Sci* 1993; 70:723-728.
358. Reilly CD, Lee WB, Alvarenga L, et al. Surgical monovision and monovision reversal in LASIK. *Cornea* 2006; 25:136-138.
359. Wright KW, Guemes A, Kapadia MS, et al. Binocular function and patient satisfaction after monovision induced by myopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:177-182.
360. Goldberg DB. Laser in situ keratomileusis monovision. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:1449-1455.
361. Artola A, Patel S, Schimchak P, et al. Evidence for delayed presbyopia after photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology* 2006; 113:735-741 e1.
362. Goldberg DB. Comparison of myopes and hyperopes after laser in situ keratomileusis monovision. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:1695-1701.
363. Levinger E, Trivizki O, Pokroy P, et al. Monovision surgery in myopic presbyopes: visual function and satisfaction. *Optom Vis Sci* 2013; 90:1092-1097.
364. Loshin DS, Loshin MS, Cornear G. Binocular summation with monovision contact lens correction for presbyopia. *Int Cont Lens Clin* 1982; 9:161-173.
365. Pardhan S, Gilchrist J. The effect of monocular defocus on binocular contrast sensitivity. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990; 10:33-36.
366. Alarcon A, Anera RG, Villa C, et al. Visual quality after monovision correction by laser in situ keratomileusis in presbyopic patients. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:1629-1635.
367. Erickson P, Schor C. Visual function with presbyopic contact lens correction. *Optom Vis Sci* 1990; 67:22-28.
368. Evans BJ. Monovision: a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2007; 27:417-439.

369. Jain S, Ou R, Azar DT. Monovision outcomes in presbyopic individuals after refractive surgery. *Ophthalmology* 2001; 108:1430-1433.
370. Santhiago MR, Smadja D, Zaleski K, et al. Flap relift for retreatment after femtosecond laser-assisted LASIK. *J Refract Surg* 2012; 28:482-487.
371. Schallhorn SC, Venter JA, Hannan SJ, et al. Flap lift and photorefractive keratectomy enhancements after primary laser in situ keratomileusis using a wavefront-guided ablation profile: refractive and visual outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41:2501-2512.
372. Caster AI, Friess DW, Schwendeman FJ. Incidence of epithelial ingrowth in primary and retreatment laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:97-101.
373. Wilson SE, Santhiago MR. Flaporrhesis: rapid and effective technique to limit epithelial ingrowth after LASIK enhancement. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:2-4.
374. Güell JL, Elies D, Gris O, et al. Femtosecond laser-assisted enhancements after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:1928-1931.
375. Vaddavalli PK, Yoo SH, Diakonis VF, et al. Femtosecond laser-assisted retreatment for residual refractive errors after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:1241-1247.
376. Carones F, Vigo L, Carones AV, et al. Evaluation of photorefractive keratectomy retreatments after regressed myopic laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2001; 108:1732-1737.
377. Cagil N, Aydin B, Ozturk S, et al. Effectiveness of laser-assisted subepithelial keratectomy to treat residual refractive errors after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:642-647.
378. Liu A, Manche EE. Visually significant haze after retreatment with photorefractive keratectomy with mitomycin-C following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1599-1601.
379. Srinivasan S, Drake A, Herzig S. Photorefractive keratectomy with 0.02% mitomycin C for treatment of residual refractive errors after LASIK. *J Refract Surg* 2008; 24:S64-S67.
380. Teus MA, de Benito-Llopis L. Laser-assisted subepithelial keratectomy with MMC to treat post-LASIK myopic regression. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1674-1675; author reply 1675-1676.
381. Domniz Y, Comaish IF, Lawless MA, et al. Recutting the cornea versus lifting the flap: comparison of two enhancement techniques following laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001; 17:505-510.
382. Peters NT, Iskander NG, Gimbel HV. Minimizing the risk of recutting with a Hansatome over an existing Automated Corneal Shaper flap for hyperopic laser in situ keratomileusis enhancement. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:1328-1332.
383. Pietilä J, Huhtala A, Mäkinen P, et al. Laser in situ keratomileusis enhancements with the Ziemer FEMTO LDV femtosecond laser following previous LASIK treatments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251:597-602.
384. Colin J, Robinet A, Cochener B. Retinal detachment after clear lens extraction for high myopia: seven-year follow-up. *Ophthalmology* 1999; 106:2281-2284; discussion 2285.
385. Pop M, Payette Y, Amyot M. Clear lens extraction with intraocular lens followed by photorefractive keratectomy or laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2001; 108:104-111.

386. Ayala MJ, Pérez-Santonja JJ, Artola A, et al. Laser in situ keratomileusis to correct residual myopia after cataract surgery. *J Refract Surg* 2001; 17:12-16.
387. Kim P, Briganti EM, Sutton GL, et al. Laser in situ keratomileusis for refractive error after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:979-986.
388. Güell JL, Gris O, de Muller A, et al. LASIK for the correction of residual refractive errors from previous surgical procedures. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30:341-349.
389. Pinero DR, Ayala Espinosa MJ, Alio JL. LASIK outcomes following multifocal and monofocal intraocular lens implantation. *J Refract Surg* 2010; 26:569-577.
390. Kuo IC, O'Brien TP, Broman AT, et al. Excimer laser surgery for correction of ametropia after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:2104-2110.
391. Muftuoglu O, Prasher P, Chu C, et al. Laser in situ keratomileusis for residual refractive errors after apodized diffractive multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1063-1071.
392. Alfonso JF, Fernández-Vega L, Montés-Micó R, et al. Femtosecond laser for residual refractive error correction after refractive lens exchange with multifocal intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:244-250.
393. Potgieter FJ, Roberts C, Cox IG, et al. Prediction of flap response. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:106-114.
394. Leccisotti A. Secondary procedures after presbyopic lens exchange. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:1461-1465.
395. Artola A, Ayala MJ, Claramonte P, et al. Photorefractive keratectomy for residual myopia after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1456-1460.
396. Lee JB, Seong GJ, Lee JH, et al. Comparison of laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:565-570.
397. Shah S, Sebai Sarhan AR, Doyle SJ, et al. The epithelial flap for photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:393-396.
398. Dupps WJ Jr, Roberts C. Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy. *J Refract Surg* 2001; 17:658-669.
399. Javaloy Estañ J, Vidal MT, Quinto A, et al. Quality assessment model of 3 different microkeratomes through confocal microscopy. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:1300-1309.
400. Waheed S, Chalita MR, Xu M, et al. Flap-induced and laser-induced ocular aberrations in a two-step LASIK procedure. *J Refract Surg* 2005; 21:346-352.
401. Kim CY, Song JH, Na HS, et al. Factors influencing corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis with a femtosecond laser. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25:8-14.
402. Alio JL, Pinero DP. Very high-frequency digital ultrasound measurement of the LASIK flap thickness profile using the IntraLase femtosecond laser and M2 and Carriazo-Pendular microkeratomes. *J Refract Surg* 2008; 24:12-23.
403. Amano S, Amano Y, Yamagami S, et al. Age-related changes in corneal and ocular higher-order wavefront aberrations. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:988-992.
404. Medeiros FW, et al. Wavefront analysis comparison of LASIK outcomes with the femtosecond laser and mechanical microkeratomes. *J Refract Surg* 2007; 23:880-887.
405. Du Toit R, Ferreira JT, Nel ZJ. Visual and nonvisual variables implicated in monovision wear. *Optom Vis Sci* 1998; 75:119-125.
406. Erickson P, McGill EC. Role of visual acuity, stereoacuity, and ocular dominance in monovision patient success. *Optom Vis Sci* 1992; 69:761-764.

407. McGill EC, Erickson P. The effect of monovision lenses on the near-point range of single binocular vision. *J Am Optom Assoc* 1991; 62:828-831.
408. McGill EC, Erickson P. Sighting dominance and monovision distance binocular fusional ranges. *J Am Optom Assoc* 1991; 62:738-742.
409. Chu BS, Wood JM, Collins MJ. Effect of presbyopic vision corrections on perceptions of driving difficulty. *Eye Contact Lens* 2009; 35:133-143.
410. Johannsdottir KR, Stelmach LB. Monovision: a review of the scientific literature. *Optom Vis Sci* 2001; 78:646-651.
411. Emmes AB. A statistical study of clinical scores obtained in the Wirt stereopsis test. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 1961; 38:398-400.
412. Durrie DS. The effect of different monovision contact lens powers on the visual function of emmetropic presbyopic patients (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006; 104:366-401.
413. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. LASIK for Myopic Astigmatism and Presbyopia Using Non-Linear Aspheric Micro-Monovision with the Carl Zeiss Meditec MEL 80 Platform. *J Refract Surg* 2011; 27:23-37.
414. Leray B, Cassagne M, Soler V, et al. Relationship between induced spherical aberration and depth of focus after hyperopic LASIK in presbyopic patients. *Ophthalmology* 2015; 122:233-243.
415. Coskunseven E, Kymionis GD, Grentzelos MA, et al. Femtosecond LASIK retreatment using side cutting only. *J Refract Surg* 2012; 28:37-41.
416. Vaddavalli PK, Diakonis VF, Canto AP, et al. Complications of femtosecond laser-assisted re-treatment for residual refractive errors after LASIK. *J Refract Surg* 2013; 29:577-580.
417. Davis EA, Hardten DR, Lindstrom M, et al. Lasik enhancements: a comparison of lifting to recutting the flap. *Ophthalmology* 2002; 109:2308-2313; discussion 2313-2314.