

4.1.5. Cambios biológicos en el flap de LASIK creado con el láser de femtosegundo

Pilar Cañadas Suárez, Laura de Benito Llopis

CAMBIOS EN LA DENSIDAD QUERATOCITARIA EN EL FLAP: MICROQUERATOMO MECÁNICO VERSUS LÁSER DE FEMTOSEGUNDO

La mayoría de los estudios que han analizado la respuesta de los queratocitos a largo plazo en la cirugía LASIK con microqueratomo mecánico (MQT) (LASIK mecánico) describen una **cicatriz hipocelular en el flap y la interfase por apoptosis de queratocitos**, con una disminución de la densidad queratocitaria entre el año y los 5 años tras la cirugía (1-4). Estudios histológicos muestran que el daño epitelial y estromal, es decir, la interacción epitelio-estroma que sucede tras la aplicación del MQT es el causante de esta apoptosis de queratocitos localizada en la interfase, debido a que se han encontrado citoquinas que inducen la apoptosis distribuidas en la interfase creada por el MQT. También se han visto células epiteliales degenerándose en la interfase del LASIK mecánico años después de la cirugía, y estas células también pueden contribuir a la pérdida crónica de queratocitos ya que se van a encargar de liberar citoquinas apoptóticas difundidas en la interfase y dentro del estroma central (1,5).

Los primeros estudios que estudiaron el efecto del láser de femtosegundo (LFS) (Femto-LASIK) describieron a corto plazo una **necrosis celular, seguida de inflamación y posterior activación queratocitaria** (6,7). Comparado con el MQT, el LFS, usando niveles de energía elevados como los que se empleaban con los primeros modelos de LFS, inducía una mayor muerte celular, una mayor respuesta inflamatoria y un aumento en la proliferación de los queratocitos (8-10). A medida que se fueron disminuyendo los niveles de energía, como en el LFS IntraLase® de 60 kHz que se desarrolló posteriormente, las diferencias en la necrosis celular y la inflamación observada tras el uso del LFS no eran significativas en comparación con el MQT, aunque se observaba una mayor replicación queratocitaria en los bordes del flap tras Femto-LASIK (6-11).

Con el fin de evaluar el diferente efecto corneal de ambas tecnologías al crear el flap (necrosis de queratocitos en Femto-LASIK versus apoptosis de queratocitos en LASIK mecánico) (11,12) nuestro grupo estudió y comparó la respuesta del estroma corneal tras crear el flap con ambas técnicas, con un seguimiento postoperatorio de entre 3 y 5 años (13).

En todas las revisiones postoperatorias se realizó la medición de la densidad queratocitaria empleando el microscopio confocal Heidelberg Retina Tomograph II (HRTII) con el *Rostock Cornea Module* (RCM). Se tomaron las siguientes mediciones: Media del flap, definida como la media de la densidad queratocitaria a nivel subepitelial, a 25 μm y 50 μm bajo la capa de Bowman; Estroma medio, densidad queratocitaria a 200 μm sobre endotelio; Estroma posterior, densidad celular a 50 μm sobre endotelio; y la Media total, media de la densidad queratocitaria entre el estroma anterior (media del flap + lecho estromal), estroma medio y estroma posterior (fig. 1).

Tres meses tras la cirugía, en ambos grupos se observaba un aumento similar de la densidad queratocitaria media en toda la córnea, debido fundamentalmente a un aumento en la densidad de queratocitos en las capas estromales media y profunda (tablas 1 y 2, figs. 2 y 3), pero también debido a un aumento en la densidad queratocitaria en el interior

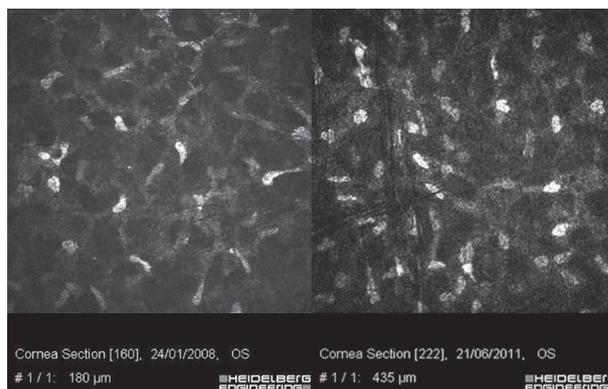


Figura 1. Imágenes de microscopía confocal en las que se puede evaluar la densidad queratocitaria en el lecho estromal (izquierda) y en el estroma posterior (derecha) tras una cirugía LASIK.

Tabla 1. Comparación de la densidad de queratocitos en córneas sanas no operadas (grupo control) y en córneas operadas de laser in situ keratomileusis con un microqueratomo mecánico (LASIK mecánico) a los 3 meses, 15 meses y a los 3-5 años postoperatorios (13)

	Controles n = 28	3 meses postop n= 30	15 meses postop n= 30	3-5 años postop n= 30	Valor P	Comparaciones estadísticamente significativas
Sub-epitelio	29660,71 ± 5904,80 (20333,33 a 42666,66)	23995,55 ± 8707,43 (12200 a 37266,66)	16220,14 ± 5989,14 (12266,66 a 41333,33)	18578,44 ± 4329,90 (12400 a 27422)	P = 0,0001	Controles vs 3m/15m/3-5a 3m vs 15m/3-5a
25 µm bajo Bowman	21668,19 ± 3037,24 (14333,33 a 27600)	24155,55 ± 8200,95 (12260 a 37666,66)	18230,00 ± 6334,14 (10666,66 a 31333,33)	19353,33 ± 4532,55 (10933,33 a 26400)	P = 0,0001	3m vs controles/15m/3-5a
50 µm bajo Bowman	19671,42 ± 2548,61 (14600 a 25200)	23970,11 ± 7305,37 (13466,66 a 43666,66)	17203,09 ± 5397,01 (10533,33 a 30533,33)	18442,22 ± 4411,46 (12266,33 a 26866,66)	P = 0,0001	3m vs controles/15m/3-5a
Media del Flap	23666,77 ± 2621,42 (18666,66 a 28222,22)	24040,74 ± 6772,03 (13622,22 a 39200)	19018,41 ± 5312,51 (12888 a 32577,77)	18791,33 ± 3597,93 (12407,33 a 16266,66)	P = 0,0001	Controles vs 15m/3-5a 3m vs 15m/3-5a
Lecho estromal	19528,57 ± 2275,72 (14666,66 a 22866,66)	24868,88 ± 8304,16 (13133 a 42866,66)	18456,16 ± 3857,06 (12333,33 a 24533,33)	16665,13 ± 3897,19 (12266,60 a 30066,66)	P = 0,0001	3m vs controles/15m/3-5a
Estroma medio	18505,95 ± 1996,06 (14880 a 21533)	28917,77 ± 10271,52 (13600 a 49400)	20945,54 ± 2939,03 (17200 a 30000)	19016,97 ± 2245,63 (14333,33 a 24066,66)	P = 0,0001	3m vs controles/15m/3-5a
Estroma posterior	18439,00 ± 2139,68 (13666 a 22800)	29484,44 ± 9788,27 (16400 a 47600)	18858,52 ± 4733,50 (14000 a 31266,66)	19406,62 ± 2800,45 (12407,33 a 16266,66)	P = 0,0001	3m vs controles/15m/3-5a
Media total	19513,90 ± 1733,83 (15662,96 a 22366,66)	27619,01 ± 8679,22 (15700,00 a 42211,11)	19513,78 ± 3197,56 (16259,25 a 28803,70)	18717,27 ± 2020,92 (16440,74 a 24866,66)	P = 0,0001	3m vs controles/15m/3-5a

Media del flap: media entre sub-epitelio, 25 µm y 50 µm bajo capa de Bowman. Estroma medio: 200 µm sobre endotelio. Estroma posterior: 50 µm sobre endotelio. Media total: media entre el estroma anterior (media del flap + lecho estromal), estroma medio y estroma posterior. La densidad queratocitaria se expresa en células/mm².

del flap estromal (densidad queratocitaria evaluada a 25 y 50 µm de profundidad desde el epitelio). Además, encontramos un aumento de la densidad queratocitaria en el lecho estromal tras LASIK mecánico, pero no tras Femto-LASIK (fig. 4). En ambos grupos, estos hallazgos eran seguidos por una normalización y estabilización de la densidad celular en esas capas más profundas del estroma a los 15 meses de la cirugía. En este momento postoperatorio, la densidad queratocitaria en el interior del flap

y en el lecho estromal se encontraba reducida con ambas técnicas quirúrgicas en comparación con la revisión de los 3 meses postoperatorios, y también en comparación con córneas sanas y no operadas. Sin embargo, entre la revisión de los 15 meses postoperatorios y la revisión realizada a los 3-5 años de la cirugía, la densidad queratocitaria se mantenía estable, sin observarse una reducción queratocitaria adicional o progresiva. A pesar de esta disminución en el lecho estromal y en el flap, tranquiliza saber que

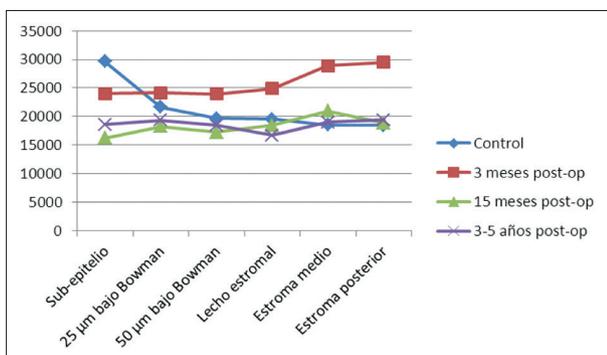


Figura 2. Densidad de queratocitos tras LASIK mecánico versus el grupo control de córneas no operadas.

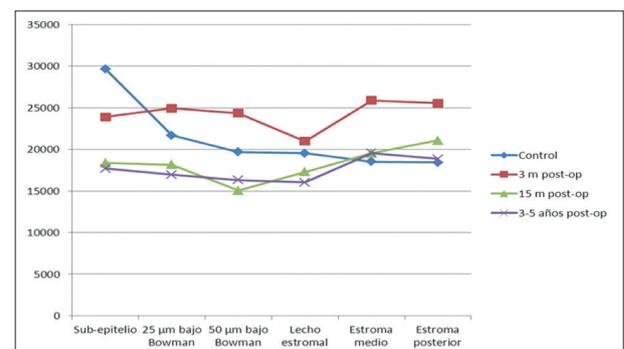


Figura 3. Densidad de queratocitos tras Femto-LASIK versus el grupo control de córneas no operadas.

Tabla 2. Comparación de la densidad de queratocitos en córneas sanas no operadas (grupo control) y en córneas operadas de laser in situ keratomileusis con el láser de femtosegundo (Femto-LASIK) a los 3 meses, 15 meses y a los 3-5 años postoperatorios (13)

	Controles n = 28	3 meses postop n = 31	15 meses postop n = 31	3-5 años postop n = 31	Valor P	Comparaciones estadísticamente significativas
Sub-epitelio	29660,71 ± 5904,80 (20333,33 a 42666,66)	23898,92 ± 8136,59 (14666,66 a 42666,66)	18369,40 ± 5084,90 (10066,66 a 29200)	17680,90 ± 4236,61 (9200 a 26266,66)	P = 0,0001	Controles vs 3m/15m/3-5a
25 µm bajo Bowman	21668,19 ± 3037,24 (14333,33 a 17500)	24916,12 ± 8447,90 (11000 a 40000)	18140,00 ± 5908,14 (10866,66 a 31866,66)	16956,58 ± 4475,73 (9666,66 a 25133,33)	P = 0,0001	Controles vs 3m/15m/3-5a 3m vs 15m/3-5a
50 µm bajo Bowman	19671,42 ± 2548,61 (14600 a 25200)	24356,98 ± 5620,48 (12000 a 37066,66)	15062,22 ± 3785,55 (7533 a 21400)	16296,77 ± 4443,65 (9666,66 a 25600)	P = 0,0001	Controles vs 3m/15m/3-5a 3m vs 15m/3-5a
Media del Flap	23666,77 ± 2621,42 (18666,66 a 28222,22)	24390,68 ± 5877,38 (14444,44 a 37088,88)	17190,15 ± 4452,34 (10488,85 a 27488,88)	16978,22 ± 2835,89 (10688 a 22614,66)	P = 0,0001	Controles vs 15m/3-5a 3m vs 15m/3-5a
Lecho estromal	19528,57 ± 2275,72 (14666,66 a 22866,66)	20974,88 ± 4842,61 (11400 a 27933,33)	17292,42 ± 3505,48 (11110,66 a 27000)	16040,90 ± 3596,67 (9110,66 a 22266,66)	P = 0,0001	Controles vs 15m/3-5a 3m vs 15m/3-5a
Estroma medio	18505,95 ± 1996,06 (14880 a 21533)	25883,14 ± 8142,06 (14933,33 a 40733,33)	19535,75 ± 3227,62 (14200 a 26466,66)	19560,88 ± 2502,39 (14000 a 24200)	P = 0,0001	3m vs controles/15m/3-5a
Estroma posterior	18439,00 ± 2139,68 (13666 a 22800)	25529,37 ± 9360,38 (13933,33 a 47000)	21053,02 ± 3451,85 (13466,66 a 28733,33)	18862,96 ± 3094,51 (13400 a 24000)	P = 0,0001	3m vs controles/15m/3-5a
Media total	19513,90 ± 1733,83 (15662,96 a 22366,66)	24698,43 ± 6566,85 (14122,22 a 36729,63)	19276,81 ± 2722,02 (13741,81 a 25962,96)	18311,13 ± 2158,70 (14969,11 a 23159,11)	P = 0,0001	3m vs controles/15m/3-5a

Media del flap: media entre sub-epitelio, 25 µm y 50 µm bajo capa de Bowman. Estroma medio: 200 µm sobre endotelio. Estroma posterior: 50 µm sobre endotelio. Media total: media entre el estroma anterior (media del flap + lecho estromal), estroma medio y estroma posterior. La densidad queratocitaria se expresa en células/mm².

la densidad queratocitaria media en toda la córnea era similar a la de las córneas vírgenes en todas las revisiones postoperatorias, como consecuencia de la redistribución queratocitaria a partir de las capas media y profunda estromales. Tal y como se aprecia en la figura 4, los cambios celulares tras LASIK mecánico y Femto-LASIK siguen un patrón muy similar a lo largo de todo el seguimiento postoperatorio.

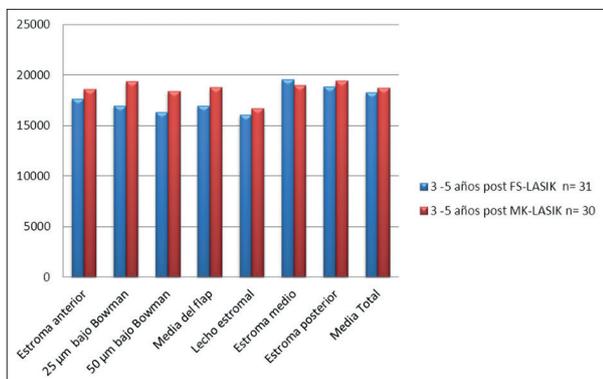


Figura 4. Densidad de queratocitos a los 3-5 años tras LASIK mecánico versus Femto-LASIK.

El hecho de que la depleción de queratocitos en el flap no se observe a los 3 meses de la cirugía LASIK (independientemente de la técnica empleada para la creación del flap), sino más adelante, es consistente con la hipótesis de que, tras una lesión corneal, se produce una apoptosis inicial de queratocitos alrededor de la zona dañada, que desencadena una respuesta de repoblación celular. Tras LASIK, esta repoblación celular parece ocurrir en el tejido estromal por encima de la zona ablacionada (dentro del flap) (14), y en las capas estromales media y profunda. Se desconoce la razón por la cual se produce posteriormente una depleción de queratocitos en el lecho estromal y en el flap, aunque igualmente la densidad media en toda la córnea se mantenga dentro de la normalidad.

El aumento de queratocitos en las capas más profundas ya había sido descrito tras cirugía LASIK mecánico (15,16) y tras cirugía de ablación de superficie (17). Esta redistribución queratocitaria puede ser en parte gracias a la regeneración corneal a partir de células de la médula ósea y a la regeneración de las fibras nerviosas lesionadas por el corte corneal y la

ablación con el láser excímer. Todos estos hallazgos nos hacen pensar que es muy improbable que una córnea operada de LASIK desarrolle una depleción crítica de queratocitos años después de la cirugía.

Como conclusión, **después de la cirugía LASIK se produce una reorganización queratocitaria, con un aumento inicial en la densidad celular total, seguido de una disminución queratocitaria en el flap estromal y en el lecho estromal entre la revisión de los 3 y los 15 meses postoperatorios, pero manteniéndose una densidad media celular en toda la córnea a los 3-5 años postoperatorios.** No se observan diferencias estadísticamente significativas en la evolución de la densidad queratocitaria entre el uso del MQT o del LFS para la creación del flap corneal de LASIK (13).

CAMBIOS EN EL PLEXO NERVIOSO SUB-BASAL

La córnea es el tejido más inervado del cuerpo humano. Además de la función sensorial de los nervios corneales, éstos también desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la integridad funcional de la superficie ocular, ya que se encargan de liberar sustancias tróficas que desencadenan una respuesta que activa los circuitos neuronales y activan el lagrimeo y el parpadeo (18).

Los cortes corneales vertical y lamelar que se realizan durante la cirugía LASIK para crear el flap y seguidamente la fotoablación del estroma con el láser excímer (19), dañan los troncos nerviosos que van a inervar el área central de la córnea produciéndose así un desajuste en la conexión de la unidad funcional córnea-glándula lagrimal. En este sentido, la producción lagrimal basal, la producción lagrimal refleja y la frecuencia de parpadeo se ven afectados en el postoperatorio precoz de la cirugía LASIK, pudiéndose inducir complicaciones postoperatorias como el ojo seco y la epitelopatía neurotrófica tras LASIK (LINE por sus siglas en inglés) (20). De hecho, un 25% de los pacientes desarrollan síntomas de ojo seco leve, moderado o severo a los 3 meses de la cirugía LASIK (21). Así, la alteración en la inervación corneal inducida por la cirugía LASIK da lugar, en el postoperatorio precoz, a una disminución en la producción lagrimal, lo que altera la expresión de las citoquinas, provoca una pérdida de células caliciformes conjuntivales y una disminución de la frecuencia de parpadeo (22).

Teniendo en cuenta la importancia potencial que tiene el daño en el plexo nervioso corneal sobre la integridad de la unidad funcional superficie ocular-glándula lagrimal, la tasa de recuperación de la sensibilidad corneal tras LASIK ha sido objeto de estudio. Tradicionalmente se ha usado el estesiómetro de Cochet-Bonnet que mide la recuperación de la sensibilidad corneal frente a un estímulo mecánico (23), para analizar indirectamente la tasa de reineriación corneal tras LASIK.

Sin embargo actualmente, mediante el uso del microscopio confocal (24), podemos realizar una visualización directa del plexo nervioso corneal, siendo posible observar «in vivo» la regeneración de las fibras nerviosas corneales tras la cirugía LASIK (25-27). Para ello se pueden evaluar diferentes parámetros como son la morfología de los nervios corneales [definida como la densidad de los nervios principales (fig. 5a), la densidad de las ramas nerviosas (fig. 5b), y el grado de tortuosidad nerviosa (fig. 5c)], la densidad de células dendríticas (fig. 5d), y la reflectividad del plexo nervioso sub-basal.

Así, son varios los estudios que han mostrado que la densidad nerviosa en el plexo sub-basal está disminuida tiempo después de la cirugía LASIK (25-28). Además, con el fin de evaluar si el método de

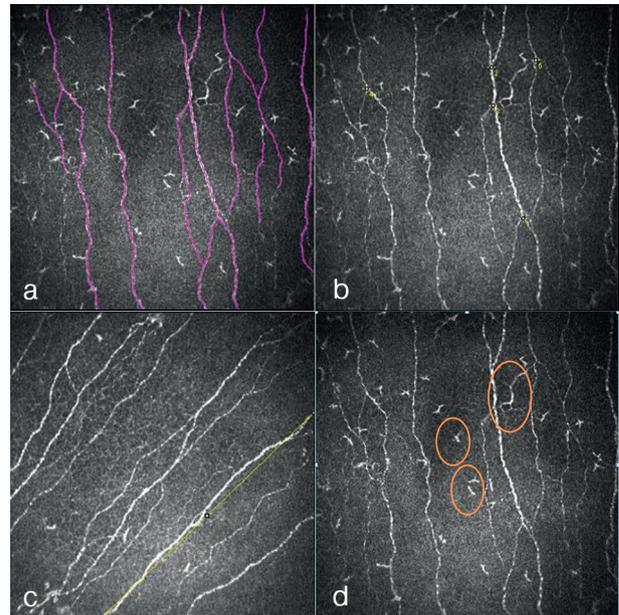


Figura 5. Evaluación del plexo nervioso sub-basal corneal con microscopía confocal. a) Densidad de nervios principales. b) Medición del número de ramas nerviosas por mm². c) Tortuosidad nerviosa evaluada objetivamente con la distancia euclídea. d) Densidad de células dendríticas por mm².

creación del flap de LASIK influye en la regeneración nerviosa postoperatoria, Patel y colaboradores (27) compararon los cambios en la densidad nerviosa en 21 pacientes a los que se les realizó LASIK mecánico en un ojo y Femto-LASIK en el ojo contralateral. Los autores observaron que **la densidad nerviosa del plexo sub-basal estaba disminuida al mes de la cirugía, independientemente del tipo de técnica LASIK realizada, y se mantenía disminuida con respecto a los valores preoperatorios al año de la cirugía.** Por tanto, el daño provocado en el plexo nervioso sub-basal tras LASIK parece motivado por la creación del corte vertical y del corte lamelar para la obtención del flap, independientemente de que éste se obtenga de forma mecánica con un MQT o mediante la fotodisrupción láser del estroma corneal.

Asimismo, aunque los parámetros principales del plexo nervioso mejoran progresivamente con el tiempo, parece que no llegan a alcanzar los valores preoperatorios, al menos en los primeros 3-5 años tras la cirugía LASIK (16, 29-33).

Con el fin de evaluar si con un mayor plazo de seguimiento el plexo nervioso sub-basal se recupera total o parcialmente tras LASIK, nuestro grupo de investigación realizó un estudio prospectivo (34) de pacientes consecutivos que habían sido intervenidos de LASIK mecánico al menos 10 años antes y como grupo control se incluyeron pacientes con córneas no operadas y sanas, y que no fuesen portadores de lentes de contacto ni tuviesen signos y/o síntomas de ojo seco.

Las imágenes de microscopía confocal mostraban que **a los 10 años tras la cirugía LASIK el plexo nervioso sub-basal corneal no recuperaba completamente su patrón normal si lo comparamos con córneas vírgenes.** Así, encontramos valores significativamente más bajos en la densidad de los troncos nerviosos principales ($9,15 \pm 3,46$ versus $11,75 \pm 2,86$ nervios/mm²; $P=0,009$) y en la densidad de ramificaciones nerviosas ($2,96 \pm 1,99$ versus $5,35 \pm 3,05$ nervios/mm²; $P=0,002$) en el grupo LASIK en comparación con el grupo control, respectivamente.

Sin embargo, otros parámetros anatómicos del plexo nervioso sub-basal como son la longitud de los nervios corneales, el grado de tortuosidad nerviosa y la reflectividad del plexo nervioso sub-basal sí que parecen volver gradualmente a valores normales.

También observamos que **la densidad de células dendríticas** (34), parámetro que está íntimamente relacionado con las fibras nerviosas y que juega un papel relevante en la homeostasis corneal (35),

se recupera completamente alcanzando valores preoperatorios.

Por otro lado, la sensibilidad corneal central, evaluada tradicionalmente con el estesiómetro de Cochet-Bonnet y más recientemente con el estesiómetro de no contacto de Belmonte, ha mostrado una disminución de la sensibilidad justo tras LASIK, pero parece volver a los valores preoperatorios a los 6 o 12 meses de la cirugía, dependiendo de los estudios (27,35-37). Es decir, parece que **la recuperación de una sensibilidad corneal normal aparece antes que la recuperación de los parámetros morfológicos del plexo nervioso sub-basal.**

Esta discrepancia entre la recuperación de la sensibilidad corneal (23,27,36,37) y la recuperación morfológica del plexo nervioso (29,30) puede deberse a dos hipótesis:

La primera es que podría ser que el plexo nervioso intraepitelial, responsable de la sensibilidad corneal, pudiese recuperarse por completo, aunque los parámetros morfológicos del plexo nervioso corneal sub-basal no se hayan recuperado del todo. Desafortunadamente, los nervios intraepiteliales son muy finos para ser detectados con microscopía confocal, por lo que a día de hoy esta hipótesis no puede ser comprobada.

La segunda hipótesis podría ser que una recuperación parcial del plexo nervioso sub-basal y de los nervios intraepiteliales sea suficiente para recuperar una sensibilidad corneal normal (30).

Además, consideramos que el estesiómetro de Cochet-Bonnet no debería ser considerado como un parámetro útil para conocer con exactitud el estado de la recuperación nerviosa tras LASIK, por un lado porque este método podría tener una sensibilidad insuficiente para detectar el grado de recuperación nerviosa y, por otra parte, porque solamente evalúa la función de los nociceptores mecánicos, pero no la de los receptores polimodales ni la de los termorreceptores corneales, que podrían ser los responsables de la alteración en la sensibilidad o disestesia que con cierta frecuencia se observa tras LASIK (sensación de ojo seco sin signos clínicos de ojo seco) (37).

Como conclusión podemos decir que el plexo nervioso sub-basal no recupera completamente su patrón normal al menos a los 10 años tras la cirugía LASIK, aunque algunos parámetros morfológicos como la longitud de los nervios corneales, el grado de tortuosidad nerviosa y la reflectividad del plexo

nervioso sub-basal sí que vuelven a valores preoperatorios. Aun así, varios estudios sugieren que la sensibilidad corneal consigue volver a valores preoperatorios a los 6-12 meses de la cirugía.

CAMBIOS EN LA DENSIDAD ÓPTICA TRAS LA CREACIÓN DE UN FLAP CON EL LFS

La densidad óptica es un parámetro que nos permite evaluar el grado de transparencia de un tejido (38). Tenemos que tener en cuenta que con la cirugía LASIK se crea un corte corneal y se ablaciona tejido estromal, lo que conlleva una respuesta inflamatoria que puede alterar la transparencia del estroma corneal. Además, si realizamos un Femto-LASIK, hay que recordar que no todas las plataformas LFS son iguales en cuanto a diseño (interfaz plana versus interfaz curva) ni funcionamiento (el incremento inducido de presión intraocular varía entre plataformas, como se verá en detalle en el capítulo 4.1.6.). Por todo ello, varios estudios han sido diseñados con el objetivo de conocer los cambios que se observan en la densidad óptica corneal tras Femto-LASIK empleando varios modelos de LFS (39,40).

Así, Parafita-Fernández y colaboradores (39) evaluaron el comportamiento de la densidad óptica estromal durante los primeros 3 meses postoperatorios tras Femto-LASIK empleando dos plataformas LFS diferentes: el IntraLase® iFS 150kHz (Abbott Medical Optics, Inc, Santa Ana, CA) y el LenSx® (Alcon Laboratories, Inc, Aliso Viejo, CA).

Para determinar la densidad óptica estromal, se utilizaron imágenes de OCT de segmento anterior y se analizaron con el «Image J software». En este software, el «Region Of Interest Manager» (ROI Manager) se utilizó para delimitar una región del estroma corneal de 2 mm alrededor del ápex corneal (fig. 6). Seguidamente, la densidad óptica estromal se analizó en dos zonas, en el interior del flap y en el lecho

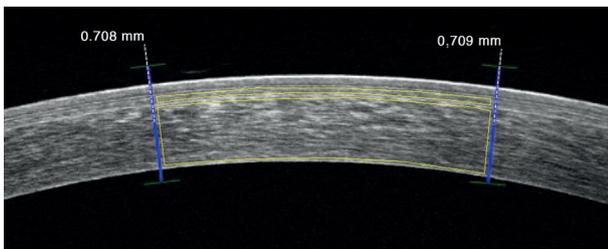


Figura 6. Densidad óptica corneal evaluada en el interior del flap y en el lecho estromal residual.

estromal residual, utilizando unidades de escala de grises (GSUs). Las GSUs eran generadas de manera automatizada por el software. La densidad óptica del tejido corneal evaluada con la OCT de segmento anterior es equivalente a la medición de retrodispersión («backscatter») de la luz por la córnea (39).

Los resultados mostraron un incremento progresivo de la densidad óptica en el flap desde el primer día postoperatorio hasta los 3 meses tras la cirugía Femto-LASIK empleando el IntraLase iFS, mientras que con el LenSx se observaba, por contra, un incremento inicial de la densidad óptica al día siguiente de la cirugía y un descenso progresivo de la misma en los primeros 3 meses postoperatorios. Así, la densidad óptica era significativamente mayor tras LenSx comparado con iFS al día y a la semana tras la cirugía, pero ya no se encontraban sin diferencias al mes y a los tres meses postoperatorios (fig. 7). Dicho de otro modo, la transparencia corneal inicial del flap de Femto-LASIK obtenido con el IntraLase es mayor que con el LenSx, aunque progresivamente ambos flaps alcanzan una transparencia similar. Con respecto a la densidad óptica del lecho estromal residual, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas a la semana de la cirugía, detectándose una mayor densidad óptica en el grupo LenSx.

Aun así, no se observó una correlación entre la densidad óptica del flap corneal y la agudeza visual sin corrección. Igualmente, no se detectaron diferencias significativas en la agudeza visual sin corrección entre ambas plataformas de LFS en ninguna de las revisiones postoperatorias, y tampoco en la refracción residual y en los índices de eficacia y seguridad a los 3 meses postoperatorios.

En otro estudio del mismo grupo de investigación se analizó, empleando la misma metodología, la densidad óptica corneal tras Femto-LASIK, en este caso empleando la plataforma FS200 (Alcon Labo-

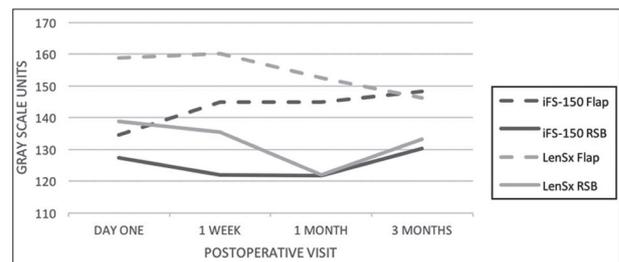


Figura 7. Evolución de la densidad óptica del flap corneal y del lecho estromal residual (RSB) en el grupo tratado con el láser de femtosegundo IntraLase iFS 150kHz comparado con el LenSx.

ratories, Inc) (40). La evolución de la densidad óptica se muestra en la figura 8. Se observó un incremento inicial de la densidad óptica en el flap al día siguiente, con una reducción progresiva de la misma a la semana y especialmente al mes de la cirugía, cuando alcanzaba ya valores de transparencia que se mantenían estables a los 3 meses. En el lecho estromal residual, el incremento de la densidad óptica se observaba al día siguiente de la cirugía y mejoraba a la semana, alcanzando valores de transparencia corneal que se mantenían estables a los 3 meses postoperatorios.

Al igual que con las otras dos plataformas de LFS evaluadas en el estudio anterior, no se encontró correlación entre la densidad óptica del flap y la agudeza visual sin corrección postoperatoria.

Los autores postulan que **la densidad óptica aumentada en el flap y el lecho estromal residual en el postoperatorio inmediato con las plataformas FS200 y LenSx puede ser debida a un edema corneal transitorio tras la cirugía**. En comparación con estas dos plataformas, que utilizan incrementos de presión bajos o moderados durante la creación del flap corneal (41,42), la plataforma iFS induce un incremento marcado de la presión intraocular (41), lo que podría generar menor edema corneal, y consecuentemente una menor densidad óptica corneal en el postoperatorio inmediato de Femto-LASIK con este modelo de LFS.

Como conclusión, los pocos estudios disponibles que analizan la densidad óptica como medida del *backscatter* corneal tras la cirugía Femto-LASIK muestran un incremento transitorio de la densidad óptica que va disminuyendo progresivamente en las primeras semanas-meses postoperatorias con aquellas plataformas LFS que utilizan un incremento de presión

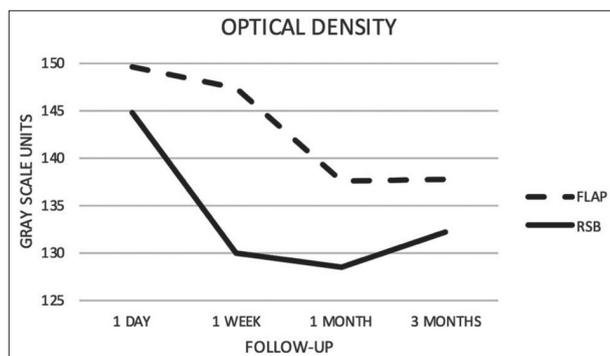


Figura 8. Evolución de la densidad óptica del flap corneal y del lecho estromal residual (RSB) tras Femto-LASIK realizado con el láser de femtosegundo FS200.

intraocular bajo o moderado durante la creación del flap, lo que puede deberse a un mayor edema corneal transitorio comparado con plataformas que inducen presiones mayores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, et al. Corneal keratocyte deficits after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 799-809.
2. 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.
3. McLaren JW, Bourne WM, Maguire LJ, Patel SV. Changes in Keratocyte Density and Visual Function Five Years After Laser In Situ Keratomileusis: Femtosecond Laser Versus Mechanical Microkeratome. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 163-170.
4. Netto MV, Mohan RR, Ambrósio Jr R, et al. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea* 2005; 24: 509-522.
5. Ivarsen A, Laurberg T, Møller-Pedersen T. Characterisation of corneal fibrotic wound repair at the LASIK flap margin. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1272-1278.
6. 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.
7. Angunawela RI, Poh R, Chaurasia SS, et al. A mouse model of lamellar intrastromal femtosecond laser keratotomy: ultra-structural, inflammatory, and wound healing responses. *Mol Vis* 2011; 17: 3005-3012.
8. Dupps WJ Jr., Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res* 2006; 83: 709-720.
9. 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.
10. Santhiago MR, Wilson SE. Cellular effects after laser in situ keratomileusis flap formation with femtosecond lasers: a review. *Cornea* 2012; 31: 198-205.
11. de Medeiros FW, Kaur H, Agrawal V, et al. Effect of femtosecond laser energy level on corneal stromal cell death and inflammation. *J Refract Surg* 2009; 25: 869-874.
12. Javaloy J, Vidal MT, Abdelrahman AM, et al. Confocal microscopy comparison of intralase femtosecond laser and Moria M2 microkeratome in LASIK. *J Refract Surg* 2007; 23: 178-187.
13. Canadas P, de Benito-Llopis L, Hernandez-Verdejo JL, Teus MA. Comparison of keratocyte density after femtosecond laser vs mechanical microkeratome from 3 months up to 5 years after LASIK. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 2171-2179.
14. Vesaluoma M, Pérez-Santonja J, Petroll WM, et al. Corneal stromal changes induced by myopic LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 369-376.
15. Pisella PJ, Auzeur O, Bokobza Y, et al. Evaluation of corneal stromal changes in vivo after laser in situ keratomileusis with confocal microscopy. *Ophthalmology* 2001; 108: 1744-1750.

16. Perez-Gomez I, Efron N. Change to corneal morphology after refractive surgery (myopic laser in situ keratomileusis) as viewed with a confocal microscope. *Optom Vis Sci* 2003; 80: 690-697.
17. de Benito-Llopis L, Canadas 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.
18. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res* 2010; 90: 478-492.
19. Shortt AJ, Allan BD, Evans JR. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) versus photorefractive keratectomy (PRK) for myopia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD005135.
20. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014; 12: 32-45.
21. Eydelman M, Hilmantel G, Tarver ME, et al. Symptoms and Satisfaction of Patients in the Patient-Reported Outcomes With Laser In Situ Keratomileusis (PROWL) Studies. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 13-22.
22. Anderson NJ, Edelhofer HF, Sharara N, et al. Histologic and ultrastructural findings in human corneas after successful laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 288-293.
23. Darwish T, Brahma A, O'Donnell C, Efron N. Subbasal nerve fiber regeneration after LASIK and LASEK assessed by noncontact esthesiometry and in vivo confocal microscopy: prospective study. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1515-1521.
24. Kokot J, Wylęgała A, Wowra B, et al. Corneal confocal sub-basal nerve plexus evaluation: a review. *Acta Ophthalmol* 2018; 96: 232-242.
25. Zhang F, Deng S, Guo N, et al. Confocal comparison of corneal nerve regeneration and keratocyte reaction between FS-LASIK, OUP-SBK, and conventional LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 5536-5544.
26. Bragheeth MA, Dua HS. Corneal sensation after myopic and hyperopic LASIK: clinical and confocal microscopic study. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 580-855.
27. Patel SV, McLaren JW, Kittleson KM, Bourne WM. Subbasal nerve density and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis: femtosecond laser vs mechanical microkeratome. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 1413-1419.
28. Moilanen JA, Holopainen JM, Vesaluoma MH, Tervo TM. Corneal recovery after lasik for high myopia: a 2-year prospective confocal microscopic study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1397-1402.
29. Calvillo MP, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Corneal reinnervation after LASIK: prospective 3-year longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3991-3996.
30. Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 1059-1064.
31. Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, et al. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 393-397.
32. Lee BH, McLaren JW, Erie JC, et al. Reinnervation in the cornea after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 3660-3664.
33. Lee SJ, Kim JK, Seo KY, et al. Comparison of corneal nerve regeneration and sensitivity between LASIK and laser epithelial keratomileusis (LASEK). *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 1009-1015.
34. Garcia-Gonzalez M, Canadas P, Gros-Otero J, et al. Long-term corneal subbasal nerve plexus regeneration after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2019; 45: 966-971.
35. Gao N, Lee P, Yu FS. Intraepithelial dendritic cells and sensory nerves are structurally associated and functional interdependent in the cornea. *Sci Rep* 2016; 6:36414.
36. Tuisku IS, Lindbohm N, Wilson SE, Tervo TM. Dry eye and corneal sensitivity after high myopic LASIK. *J Refract Surg* 2007; 23: 338-342.
37. 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.
38. Patel SV, Winter EJ, McLaren JW, Bourne WM. Objective measurement of backscattered light from the anterior and posterior cornea in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 166-172.
39. Parafita-Fernández A, García-Gonzalez M, Katsanos A, et al. Two Femtosecond Laser LASIK Platforms: Comparison of Evolution of Visual Acuity, Flap Thickness, and Stromal Optical Density. *Cornea* 2019; 38: 98-104.
40. Parafita-Fernandez A, Garcia-Gonzalez M, Gros-Otero J, et al. Evolution of visual acuity, flap thickness, and optical density after laser in situ keratomileusis performed with a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2020; 46:260-266.
41. Bolivar G, Garcia-Gonzalez M, Laucirika G, et al. Intraocular pressure rises during laser in situ keratomileusis: Comparison of 3 femtosecond laser platforms. *J Cataract Refract Surg* 2019; 45: 1172-1176.
42. Laucirika G, Garcia-Gonzalez M, Bolivar G, et al. Measurement of the Intraocular Pressure Elevation During Laser-Assisted In Situ Keratomileusis Flap Creation Using a Femtosecond Laser Platform. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10: 9.