



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE CIENCIAS

# **Grado en Óptica y Optometría**

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

## **Medida de haze tras LASEK con Mitomicina C.**

Presentado por Paula de la Cruz Martínez

Tutelado por: Pilar Cañadas Suárez

Tipo de TFG: investigación

En Valladolid a, 01 de Junio 2018

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	3
1.1. Córnea	
1.1.1. Anatomía corneal	
1.1.2. Fisiología corneal	
1.1.3. Morfología corneal	
1.1.4. Propiedades: calidad óptica	
1.2. Cirugía refractiva	
1.2.1. Cirugía refractiva corneal	
1.2.1.1. Cirugía incisional	
1.2.1.2. Cirugía lamelar	
1.2.1.2.1. LASIK	
1.2.1.2.1.A. Microqueratomo	
1.2.1.2.1.B. Láser de femtosegundo	
1.2.1.2.1.C. Láser excimer	
1.2.1.2.2. SMILE	
1.2.2. Cirugía refractiva intraocular	
1.2.3. Ablación de superficie	
1.2.3.1. PRK	
1.2.3.2. ASA	
1.2.3.3. EPI-LASIK	
1.2.3.4. LASEK	
1.2.4. Complicaciones: haze	
1.3. Mitomicina C	
1.4. Microscopio confocal	
1.4.1. Principios ópticos	
1.4.2. Tipos de microscopios confocal	
1.4.2.1. Tandem Scanning	
1.4.2.2. Confoscan	
1.4.2.3. Koester	
1.4.2.4. Heidelberg	
1.4.3. Imágenes de la córnea obtenidas mediante microscopio confocal	
2. MATERIAL Y MÉTODO .....	13
3. RESULTADOS .....	17
4. DISCUSIÓN .....	19
5. CONCLUSIONES .....	20
6. BIBLIOGRAFÍA .....	21

## **RESUMEN**

En este trabajo se propone una medida objetiva de una de las complicaciones que surge tras cirugía refractiva, el haze corneal, concretamente cirugía de LASEK en la cual se administra MMC intraoperatoriamente.

Se realiza una evaluación preoperatoria y a los 3 meses, 15 meses y 3 años después de la cirugía; se toman imágenes del estroma corneal de cada paciente mediante el microscopio confocal y se mide la reflectividad de cada imagen con un histograma creado mediante el software Image J.

Una vez realizado el promedio de reflectividad de cada grupo evaluado, se pueden analizar los datos objetivamente y concluir que el haze corneal aumenta significativamente a los 3 meses y 15 meses después de la intervención quirúrgica, pero pasados 3 años su valor de reflectividad disminuye de tal manera que llega a valores comparables a los valores de reflectividad obtenidos antes de la cirugía refractiva.

## **ABSTRACT**

This work proposes an objective measure of one of the refractive surgery's complications, the corneal haze, exactly the LASEK surgery, in which MMC is dropped intraoperatively.

An evaluation is making preoperatively and 3 months, 15 months and 3 years after the surgery; there take images of the corneal stroma by the confocal microscopy and Image J software measures up the reflectivity of each image with a histogram.

When the reflectivity mean was created for each evaluated group, it can be analysed objectively and conclude that the corneal haze increases significantly to 3 months and 15 months after refractive surgery, but spent 3 years the reflectivity value is reduced in such a way that it comes to values comparable to the reflectivity values obtained before refractive surgery.

## 1. INTRODUCCIÓN

La córnea es el dioptrio que ocupa la parte anterior del globo ocular, de curvatura anterior convexa y posterior cóncava, que forma parte de la túnica fibrosa del ojo, junto con la esclerótica; además se encarga de casi la totalidad de la refracción de la luz que llega al ojo (casi el 90%). Esta estructura es transparente, avascular, dura, y con un alto poder de refracción (aproximadamente de 48 D).<sup>1,2</sup>

### 1.1. Córnea

#### 1.1.1. Anatomía

La córnea puede diferenciarse en cinco capas: el epitelio en la parte anterior, la capa de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio en la parte posterior.<sup>1</sup>

El epitelio se caracteriza por ser poliestratificado y no queratinizado, con un grosor aproximado de 50  $\mu\text{m}$  y una organización muy regular, lo que contribuye a la transparencia característica de la córnea.<sup>1</sup>

La membrana de Bowman es una capa acelular de entre 8-12  $\mu\text{m}$  de espesor, compuesta principalmente por fibras estriadas de colágeno tipo I dispuestas de manera irregular. Su principal función es proteger.<sup>3</sup>

El estroma representa el 90% del espesor corneal y está compuesto por fibrillas de colágeno tipo I, V y VI de 30 nm de diámetro dispuestas en paralelo formando láminas paralelas a la superficie corneal; las fibras de colágeno están cubiertas por subunidades de ácido glucosaminoglicano (predominando el keratan sulphate) el cual crea una carga negativa alrededor de las fibras para atraer  $\text{Na}^+$ . Además contiene proteoglicanos que se encargan de mantener la hidratación rodeando a las fibras de colágeno y queratocitos (fibroblastos corneales) que elaboran y mantienen la matriz extracelular; estos últimos están dispuestos formando redes entre las láminas de colágeno (organización lamelar).<sup>4</sup>

La membrana de Descemet es la membrana basal del endotelio y además está secretada por él; tiene un grosor de 8-10  $\mu\text{m}$ , aunque es variable ya que se va incrementando con la edad. Es una membrana acelular compuesta por colágeno tipo VIII y proteoglicanos en los puntos densos del entramado, colágeno tipo IV, laminina y fibronectina. En su borde lateral se dispersa en fibras que irradian en la esclera y el iris.<sup>1,2</sup>

En la parte más posterior de la córnea se encuentra el endotelio, una capa de epitelio pavimentoso simple de entre 4-6  $\mu\text{m}$  de grosor que cubre la parte posterior de la córnea. Está formado por células hexagonales dispuestas de forma irregular, cuya regeneración es lenta. Su principal función es el mantenimiento hídrico y nutrición del estroma corneal mediante el transporte activo, a partir de la bomba de sodio-potasio basolateral.<sup>3</sup>

#### 1.1.2. Fisiología

La inervación corneal pertenece a la primera rama del nervio trigémino, a partir de los nervios ciliares largos y cortos los cuales forman un plexo nervioso; este penetra en el estroma y se ramifica perdiendo la mielina de sus fibras progresivamente, hasta alcanzar la membrana de Bowman bajo la cual se

organizan en un plexo subepitelial, hasta atravesar el epitelio. La pérdida de la mielina de las fibras nerviosas contribuye a la transparencia corneal.<sup>3,5</sup>

### **1.1.3. Morfología**

Una córnea típica tiene una superficie prolata, con una curvatura mayor en el centro que en la periferia, y un aplanamiento progresivo.<sup>6</sup>

El diámetro horizontal de la córnea tiene un valor de 11,5-12,0 mm de media, y un diámetro vertical de aproximadamente 1 mm menos.<sup>6</sup>

### **1.1.4. Propiedades: calidad óptica**

Existen diferentes teorías sobre qué es lo que aporta la transparencia: se piensa que la ausencia de estructuras opacas tales como vasos sanguíneos o linfáticos, su naturaleza homogénea o la similitud de los índices de refracción de las diferentes capas contribuyen con esta propiedad.<sup>4</sup>

Los problemas de refracción también afectan a la calidad óptica, siendo estos miopía, hipermetropía y astigmatismo. Estos problemas pueden corregirse con lentes oftálmicas, lentes de contacto o cirugía refractiva.<sup>7</sup>

## **1.2. Cirugía refractiva**

«La cirugía refractiva es una subespecialidad de la oftalmología que engloba diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos (incisionales, fotoablativos y lenticulares) que producen la corrección de los defectos de refracción del ojo humano alterando el poder dióptrico del ojo».<sup>8</sup>

### **1.2.1. Cirugía refractiva corneal**

Consiste en modificar el poder dióptrico de la córnea, aumentando su radio de curvatura en el caso de correcciones miópicas o disminuyendo el radio de curvatura en el caso de que se quiera corregir la hipermetropía.<sup>9</sup>

#### **1.2.1.1. Cirugía incisional**

La referencia más antigua sobre cirugía incisional pertenece al año 1869 bajo el nombre del oftalmólogo Snellen, proponiendo esta técnica para la corrección del astigmatismo. Consistía en realizar incisiones profundas equidistantes en el estroma corneal central; pertenecen a este tipo la queratotomía radial (QR) y la queratotomía arcuata (QA).<sup>8</sup>

Estas técnicas fueron abandonadas a causa de los edemas corneales por lesiones en endotelio que originaban, así como por la inestabilidad de la refracción a largo plazo en los pacientes operados, pero sirvieron para desarrollar la cirugía lamelar.<sup>8</sup>

#### **1.2.1.2. Cirugía lamelar**

José Barraquer desarrolló en 1960 esta técnica que consistía en la resección de lenticulos corneales para la corrección de miopía. A partir de este momento se asentaron las bases científicas para el desarrollo de la cirugía refractiva.<sup>8</sup>

##### **1.2.1.2.1. LASIK**

Las siglas hacen referencia al término inglés Laser-Assisted in Situ Keratomileusis, es decir, es una técnica lamelar en la cual se crea un flap corneal mediante microqueratomo o mediante láser de femtosegundo; a

continuación se aplica láser excimer sobre el estroma para realizar la ablación de la ametropía a tratar.<sup>10</sup>

#### **1.2.1.2.1.A. Microqueratomo**

Accesorio automatizado de corte milimétrico y preciso que permite realizar el flap corneal y levantarlo para fotoablacionar en la superficie descubierta.<sup>11</sup>

#### **1.2.1.2.1.B. Láser de femtosegundo**

El láser de femtosegundo corta tejido mediante vaporización, con un tiempo de pulso de  $10^{-15}$  lo que hace que se reduzca la salida de energía para un efecto dado, importante para la preservación de las estructuras oculares. La energía láser crea un plasma y aparece una burbuja que se expande y colapsa separando el tejido.<sup>12</sup>

#### **1.2.1.2.1.C. Láser excimer**

El láser excimer es la unión de argón, un gas inerte sometido a presión extrema y alto voltaje, con el halógeno fluorina para formar la molécula argón-fluoruro; esta molécula se rompe y emite un fotón cuya longitud de onda es 193 nm y con una energía de 6,4 eV, energía suficiente para descomponer cualquier macromolécula que absorba el fotón (fotoablación), rompiendo los enlaces interatómicos de carbono, desintegrando y vaporizando el estroma pero sin producir transmisión de calor.<sup>13</sup>

#### **1.2.1.2.2. SMILE**

Las siglas correspondientes a la denominación en inglés Small-Incision Lenticule Extraction, es decir, extracción de una lentícula mediante pequeña incisión, es un procedimiento en el cual el láser de femtosegundo crea una lentícula corneal intraestromal que es extraída mediante una incisión en la córnea periférica superior de 2-5 mm.<sup>10</sup>

### **1.2.2. Cirugía refractiva intraocular**

Se realiza mediante la sustitución del cristalino por otra lente o añadiendo una lente manteniendo el cristalino en su posición.<sup>9</sup>

Para el método aditivo se emplean las lentes intraoculares en cámara anterior Cachet con apoyo angular, o Artisan o Artiflex pinzadas en el iris; en cámara posterior se utilizan las lentes Implantable Collamer Lens (ICL).<sup>14,15</sup>

### **1.2.3. Ablación de superficie**

Existen diferentes tratamientos, según si se preserva el epitelio o se elimina.<sup>8,16</sup>

Se denomina flap corneal al colgajo de epitelio corneal creado antes de la ablación.<sup>8,16</sup>

Las técnicas en las cuales se elimina el epitelio son: queratectomía fotorrefractiva (PRK) y ablación de superficie avanzada (ASA). En las técnicas Epikeratome Laser-Assisted Keratomileusis (EPI-LASIK) y Laser Assisted Subepithelial Keratomileusis (LASEK) el epitelio se retira para volverse a colocar tras la aplicación de láser.<sup>16</sup>

### **1.2.3.1. PRK**

La queratectomía fotorrefractiva (photorefractive keratectomy) consiste en la desepitelización de la zona central de la córnea para posteriormente ablacionar el estroma anterior central modificando así la curvatura corneal. Ña desepitelización puede realizarse mediante raspado con un cepillo o espátula, mediante etanol al 20% o durante la acción del láser excimer.<sup>8,13</sup>

### **1.2.3.2. ASA**

En la técnica de ablación de superficie avanzada se elimina el epitelio mediante la instilación de alcohol sobre la superficie corneal y a continuación se aplica el láser excimer.<sup>10</sup>

### **1.2.3.3. EPI-LASIK**

En esta técnica el epitelio es retirado mediante un microqueratomo que separa mecánicamente el epitelio y lo aparta para poder ser recolocado después de la fotoablación.<sup>8,10</sup>

### **1.2.3.4. LASEK**

La técnica asistida por láser (Laser Assisted Subepithelial Keratomileusis) consiste en retirar el epitelio con alcohol, aplicar el láser excimer para eliminar el tejido corneal seleccionado y a continuación volver a colocar el epitelio cubriendo el área ablacionada.<sup>8,10</sup>

Esta técnica de superficie tiene ciertas ventajas: menor probabilidad de ectasia postoperatoria que en técnicas lamelares, menor inducción de aberraciones derivadas del corte, mejor agudeza visual, reducción de los dolores postoperatorios; pero también tiene inconvenientes como el retraso de epitelización e inducción de haze corneal. Se ha demostrado que la técnica LASEK evita los problemas con el flap asociados a la técnica de LASIK.<sup>17,18</sup>

## **1.2.4. Complicaciones: haze**

Las complicaciones post cirugía refractiva alteran el nivel de vida de los pacientes; las más comunes son los deslumbramientos, halos y reducción de la visión nocturna.<sup>10</sup>

Otra de las complicaciones tras cirugía refractiva que afectan a la calidad de vida de los pacientes y que está relacionada con la regeneración epitelial, es el haze corneal.<sup>10,19</sup>

El haze es una turbidez corneal subepitelial, de diferente intensidad y profundidad, que aparece tras la cirugía refractiva mediante láser excimer, relacionando su aparición con la cicatrización de la herida por el láser.<sup>19,20</sup> La causa de su aparición es debida a la migración de queratocitos y síntesis de las fibras de colágeno.<sup>21</sup>

Está relacionado con la regresión refractiva, aparición de deslumbramiento, alteración de la sensibilidad al contraste y fuerte disminución de la agudeza visual.<sup>13,22</sup>

Una elevada profundidad de ablación y el retraso en la epitelización corneal son factores que inducen más cantidad de haze.<sup>21</sup>

En la tabla 1 se observa una clasificación del haze corneal basándose en signos visibles mediante microscopio, obtenida de un artículo de revisión sobre la cirugía refractiva.<sup>13</sup>

Tabla 1.- Clasificación del haze corneal en grados desde 0 a 3 en función del nivel de opacidad que produzca el haze.

Grado 0	Córnea transparente. No se revelan opacidades microscópicamente.
Grado 0,5	Opacidad que sólo es visible por transiluminación.
Grado 1	Opacidad ligera que sólo es visible con dificultad con iluminación focal directa.
Grado 2	Opacidad moderada que impide parcialmente los detalles del iris.
Grado 3	Opacidad marcada que impide el examen de la cámara anterior

### 1.3. Mitomicina C

La Mitomicina C (MMC) se está usando en cirugía de LASEK porque disminuye la reacción fibrótica de la córnea.<sup>23</sup>

La MMC es un antimetabólico antineoplásico producido por «Streptomyces caespitosus», agente que produce las interconexiones del ADN e inhibe su síntesis además de inhibir el crecimiento de numerosos tipos de células. Provoca la apoptosis de queratocitos y por tanto impide su diferenciación hacia miofibroblastos, reduciendo así la formación de haze.<sup>18,23</sup>

Dependiendo del uso y de la dosis variará su actividad y su biotoxicidad, aumentando esta última cuanto mayor sea la dosis y mayor sea el tiempo de administración.<sup>23</sup>

### 1.4. Microscopio confocal

El microscopio confocal, es un instrumento que nos permite la observación de las diferentes estirpes celulares de la córnea cuyas intensidades reflectivas son diferentes. El microscopio confocal realiza un barrido por todo el espesor corneal, desde el epitelio hasta el endotelio, en un punto concreto del plano sagital.<sup>20</sup>

Se denomina microscopio confocal porque los caminos de iluminación y de detección son el mismo camino.<sup>24</sup>

Tiene las ventajas de la obtención de imágenes sin emborronamiento e incremento en la resolución lateral, frente a la microscopía óptica convencional.<sup>20</sup>

El microscopio confocal se utiliza en investigación en técnicas como la inmunofluorescencia o la construcción de imágenes tridimensionales.<sup>20</sup>

#### **1.4.1. Principios ópticos**

La luz pasa a través de una abertura, se enfoca mediante una lente objetivo sobre la muestra y la luz que se refleja desde la muestra pasa por una segunda lente objetivo, para enfocarse sobre una segunda abertura; esta abertura está dispuesta de manera que elimina la luz fuera de foco. La información es recogida por instrumentos electrónicos (cámaras).<sup>24</sup>

#### **1.4.2. Tipos**

Hay cuatro tipos de microscopios confocales con uso en oftalmología: Tandem Scanning (TSCM), Confoscan, Koester y Heidelberg (HRT II).<sup>20</sup>

##### **1.4.2.1. Tandem Scanning**

Usa un sistema detector de fuente con un orificio que minimiza la cantidad de luz dispersada por encima y por debajo del plano de enfoque. Presenta un disco giratorio con diferentes diámetros para los orificios, lo que permite un scanning del tejido en tiempo real.<sup>20</sup>

##### **1.4.2.2. Confoscan**

Usa dos haces de luz de anchura ajustable situados en planos ópticos conjugados, actuando un haz como fuente y el otro como detector. Sincroniza la frecuencia y la fase del escáner óptico con una videocámara para obtener las secciones ópticas.<sup>20</sup>

##### **1.4.2.3. Koester**

Consta de un sistema de apertura óptica dividida y de un sistema de trabajo con una lente cónica de inmersión, obteniendo imágenes de todas las capas celulares de la córnea.<sup>20</sup>

##### **1.4.2.4. Heidelberg**

Utiliza un láser de diodo de 670 nm de longitud de onda.<sup>20</sup>

Su principal ventaja es la eliminación de aberración cromática debido a la utilización de láser, lo que contribuye a la obtención de imágenes con mejor definición.<sup>20</sup>

En nuestro estudio utilizamos el microscopio confocal Heidelberg Tomograph II con el módulo de córnea Rostock (HRT II-RCM).

#### **1.4.3. Imágenes de la córnea obtenidas mediante microscopio confocal**

Se pueden observar las células de las diferentes capas corneales in vivo junto con sus núcleos gracias a la magnificación y a la resolución que poseen los microscopios confocales, a excepción de la membrana de Descemet que no es visible.<sup>25</sup>

### Epitelio

Las células superficiales del epitelio se observan como células poligonales de varios tamaños y distinta reflectividad, como se muestra en la figura 1.<sup>25</sup>

Las células aladas presentan diferentes tamaños, bordes y núcleos brillantes y poseen menor reflectividad que las células superficiales, como se muestra en la figura 1.<sup>25</sup>

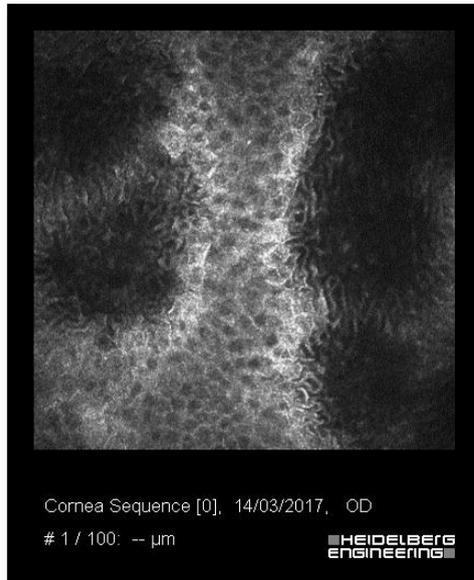


Figura 1.- células epiteliales superficiales y aladas observadas mediante microscopio confocal Heidelberg Tomograph II con el módulo de córnea Rostock (HRT II-RCM).

Las células basales epiteliales, mostradas en la figura 2, tienen menor tamaño y forman un mosaico regular con cuerpos celulares oscuros y bordes brillantes.<sup>25</sup>

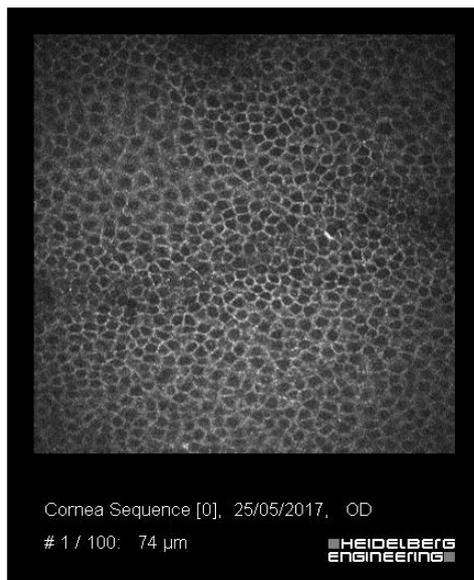


Figura 2.- imagen de las células basales del epitelio corneal tomada mediante microscopio confocal Heidelberg Tomograph II con el módulo de córnea Rostock (HRT II-RCM).

### Nervios sub-basales

Como puede observarse en la figura 3, se presentan como líneas blancas bien marcadas y reflectividad homogénea. Se observan ramas dicotómicas (en forma de Y) y paquetes de conexiones delgadas en forma de H.<sup>26</sup>

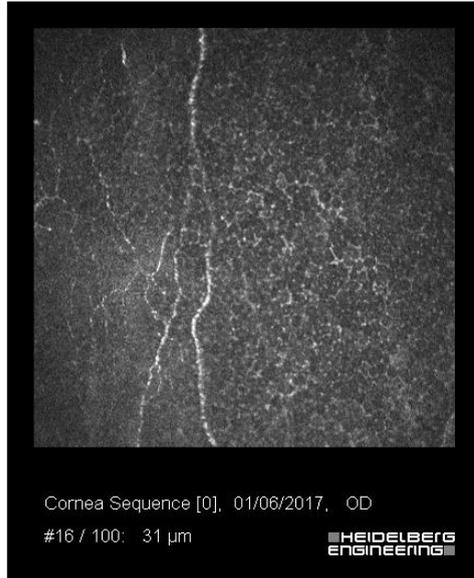


Figura 3.- observación de los nervios corneales sub-basales observados mediante microscopio confocal Heidelberg Tomograph II con el módulo de córnea Rostock (HRT II-RCM).

### Membrana de Bowman

Es una capa formada por fibras de colágeno, la cual se observa como una red de células dendríticas como se muestra en la figura 4.<sup>27</sup>

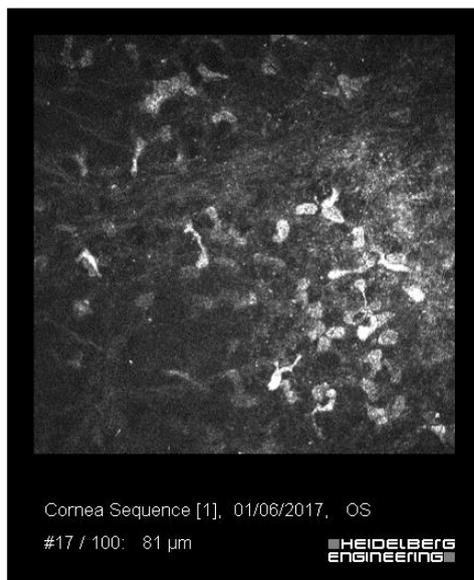


Figura 4.- membrana de Bowman mediante microscopio confocal Heidelberg Tomograph II con el módulo de córnea Rostock (HRT II-RCM).

### Estroma

En el estroma anterior se aprecian con forma oval-redonda los núcleos de los queratocitos bien definidos y con orientaciones distintas sobre fondo oscuro, tal y como se muestra en la figura 5.<sup>25</sup>

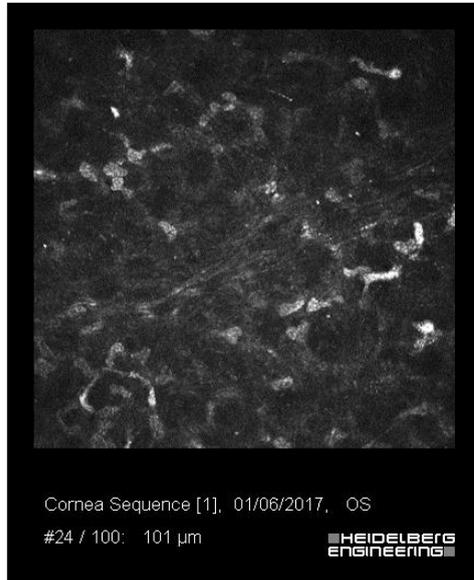


Figura 5.- observación del estroma anterior corneal mediante microscopio confocal Heidelberg Tomograph II con el módulo de córnea Rostock (HRT II-RCM).

En el estroma medio los queratocitos aparecen con forma más regular y ovalada como se muestra en la figura 6, y en el estroma posterior se observan los núcleos más alargados.<sup>25,28</sup>

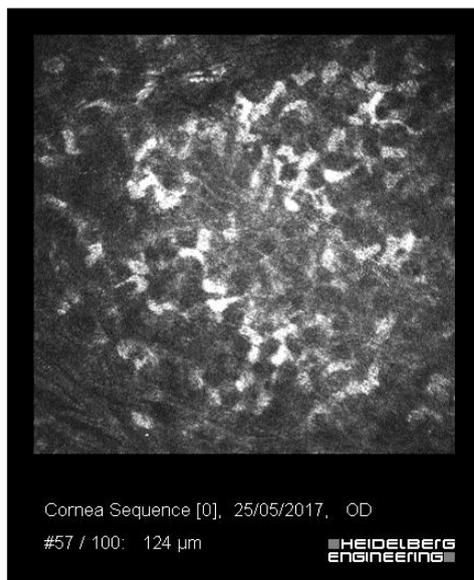


Figura 6.- observación del estroma medio mediante microscopio confocal Heidelberg Tomograph II con el módulo de córnea Rostock (HRT II-RCM).

### Endotelio

Se observan células hexagonales regulares con cuerpos celulares brillantes y bordes oscuros (figura 7).<sup>28</sup>

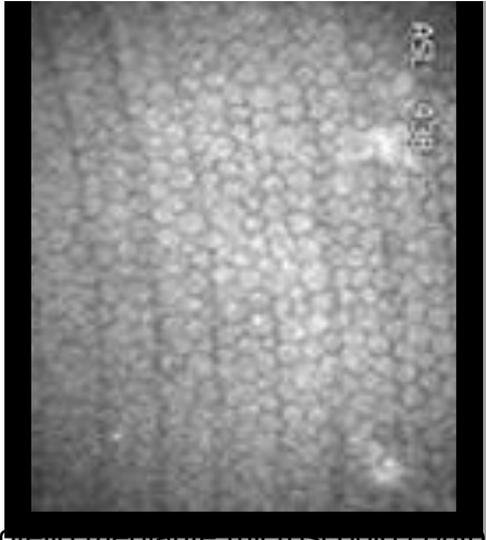


Figura 7.- observación del endotelio mediante microscopio confocal. Fuente: Javaloy J, Vidal MT, Ruiz-Moreno JM, Alió JL. Confocal microscopy of the cornea in photorefractive surgery. Archivos de la sociedad española de oftalmología. 2005; 80: 497-510.

La aparición de haze corneal tras la intervención de LASEK es realmente importante ya que afecta directamente a la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. El uso de MMC intraoperatoria en la técnica LASEK ayuda a disminuir la cantidad de haze postoperatorio. Con este estudio pretendemos obtener una medida objetiva de esta complicación postoperatoria para entender cómo se podría reducir o eliminar la aparición de haze.

## 2. MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos un estudio prospectivo en 25 pacientes miopes con o sin astigmatismo operados de LASEK, y MMC profiláctica intraoperatoria debido a que la profundidad de la ablación era mayor a 50  $\mu\text{m}$ .

En la evaluación previa a la cirugía se descartaron aquellos sujetos con refracción inestable o queratoconos; también se han excluido aquellos pacientes con cirugías oculares previas (refractivas o no) o enfermedades sistémicas que podrían alterar el proceso de cicatrización. Además se contó con un grupo de sujetos no operados y córneas sanas para ser analizados como grupo de control.

Antes de la cirugía todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo, que incluyó medida de la agudeza visual, la mejor corrección para alcanzar la máxima agudeza visual (mediante las cartas de Snellen), examen con biomicroscopio de polo anterior, paquimetría corneal (con el paquímetro de contacto DGH 5100), queratometría y topografía corneal, medida de la pupila en condiciones mesópicas (con el pupilómetro Colvard), y un examen del fondo de ojo.

### Técnica quirúrgica

La técnica quirúrgica fue realizada por dos cirujanos usando el mismo Láser Excimer Esiris Schwind (Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim, Germany), nomogramas PRK y un tratamiento convencional.

Todas las intervenciones se realizaron con un anestésico tópico (lidocaína 2%); se llevó a cabo la desepitelización con una solución de alcohol al 20% diluido en una solución salina tamponada, instilado directamente sobre los 8 mm centrales de la córnea (marcando el centro en la pupila) dejándolo actuar durante 40 segundos. A continuación, se utilizó una esponja de celulosa para quitar el alcohol, y se aclaró la superficie ocular con solución salina. Se limpiaron los bordes del flap con la esponja, y después se raspó con una cuchilla (Alcon Surgical, Orlando, Florida, USA) dejando el colgajo unido en el meridiano vertical de la córnea. Después se secó el estroma con una esponja de celulosa y sobre el centro pupilar se colocó el eye tracker para realizar la ablación.

Una vez actuó el láser, se usó una esponja redonda de celulosa para aplicar mediante vía tópica MMC 0,02% durante 30 segundos sobre la ablación estromal. En este estudio la administración de MMC es intraoperatoria para reducir el número de células afectadas, reduciéndose únicamente a células corneales, disminuyendo así la biotoxicidad.

Después se aclaró el estroma con solución única y se colocó de nuevo el flap epitelial. Por último se colocó sobre el ojo una lente de contacto terapéutica blanda (Acuvue Oasys; Johnson & Johnson Vision Care, Inc, Jacksonville, Florida, USA), además de antibiótico (ciprofloxacina 3 mg/mL) y antiinflamatorio no esteroideo (ketorolac trometamol 5 mg/mL).

### Imágenes de la córnea

Para tomar las imágenes de la córnea utilizamos el microscopio confocal Heidelberg Retina Tomograph II (Figura 8) con el módulo de córnea Rostock Cornea Module (HRTII/RCM; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).



Figura 8.- Imagen del microscopio confocal HRT II/RCM. Fuente: Cavanagh HD, El-Agha MS, Petroll WM, Jester JV. Specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy: diagnostic tools of the past quarter century. *Cornea*. 2000; 19: 712-722.

Sobre la lente del microscopio aplicamos una gota de gel Viscotears (carbómero 980) antes de colocar el capuchón de la lente, para evitar dañar la lente. A continuación giramos el objetivo del RCM hasta ver un reflejo láser brillante en la ventana de la izquierda del programa, para ajustar su enfoque, haciendo coincidir el plano focal con la superficie externa del capuchón que recubre la lente. Situamos a 0 el enfoque.

Antes de realizar las mediciones con el microscopio confocal instilamos en ambos ojos de cada paciente una gota de clorhidrato de tetracaína al 1%, que actúa como anestésico; también aplicamos Viscotears (carbómero 980) sobre el capuchón de la lente del microscopio como agente de acople entre el capuchón y la córnea del paciente. A continuación pedimos al paciente que fije la mirada en punto concreto mientras acercamos el microscopio hacia la córnea hasta que aparece la primera imagen del epitelio; movemos el objetivo del RCM hasta conseguir imágenes de toda la córnea.

### Medida de haze

Una vez finalizado el barrido por todo el espesor corneal seleccionamos las 3 imágenes situadas justo debajo del epitelio correspondientes con el estroma anterior (representado en la figura 9) y utilizamos el software Image J para medir la reflectividad mediante un histograma: insertamos la imagen de la córnea en el programa y seleccionamos el área de la imagen para realizar el histograma sobre esa área (Ctrl + H).

Estas medidas se realizaron antes y después de la cirugía, concretamente a los 3 meses (figura 9), 15 meses (figura 10) y 3 años después de la cirugía.

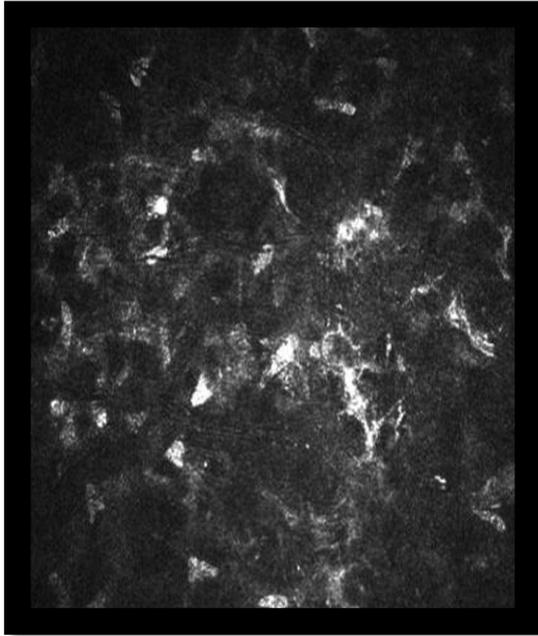


Figura 9: imagen del estroma anterior pasados 3 meses desde la cirugía refractiva obtenida con el microscopio confocal Heidelberg Tomograph II con el módulo de córnea Rostock (HRT II-RCM). Fuente: De Benito L, Drake P, Cañadas P, Hernández-Verdejo JL, Teus MA. *Keratocyte density 3 months, 15 months, and 3 years after corneal surface ablation with mitomycin C.*

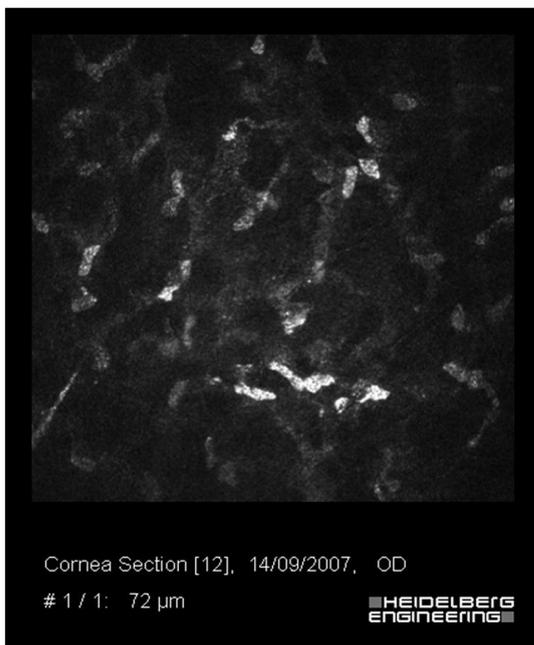


Figura 10.- imagen del estroma anterior pasados 15 meses desde la cirugía refractiva obtenida con el microscopio confocal Heidelberg Tomograph II con el módulo de córnea Rostock (HRT II-RCM). Fuente: De Benito L, Drake P, Cañadas P, Hernández-Verdejo JL, Teus MA. *Keratocyte Density after Laser-Assisted Subepithelial Keratectomy with Mitomycin C. American Journal of Ophthalmology. 2010; 150: 642-649.*

Los valores (figura 11) se obtienen en escala de grises y van desde el 0 que representa el negro hasta el 255 que representa el blanco, indicando que cuanto más alto sea el valor obtenido, mayor será la reflectividad y por tanto mayor será el haze.

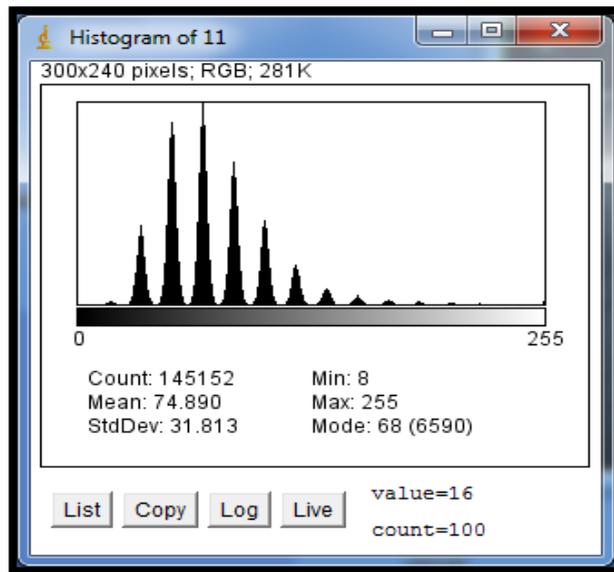


Figura 11.- Histograma obtenido con Image J tras seleccionar el área que se desea cuantificar, mostrando la media obtenida de las unidades de gris de la muestra.

### 3. RESULTADOS

En la tabla 2 podemos observar los datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 2.- Datos preoperatorios de los pacientes operados de LASEK

Edad (rango), años	32,5 ± 8,37 (21 – 52)
Esfera (rango), D	-3,43 ± 2,25 (0 – -9)
Cilindro (rango), D	-1,27 ± 1,20 (0 – -4,5)

Datos expresados en media ± desviación estándar, y rango entre paréntesis.

D: dioptrías.

En la gráfica 1 está representado el promedio de los valores de reflectividad medidos antes del LASEK y a los 3 meses, 15 meses y 3 años después del LASEK.

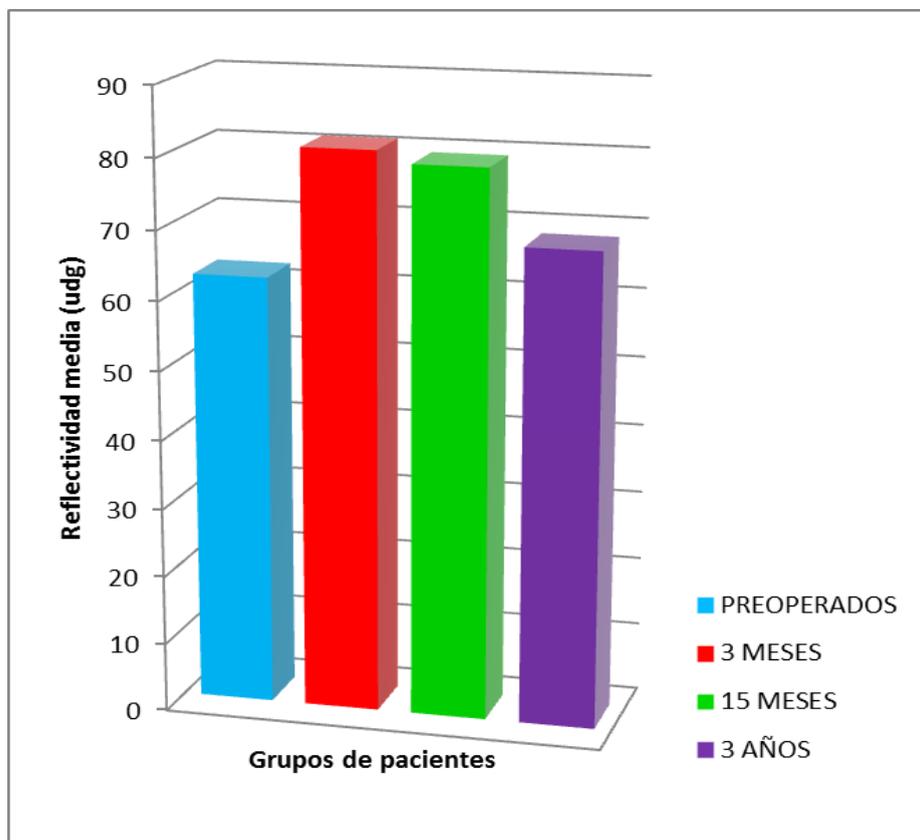


Gráfico 1.- Comparación promedio reflectividad mostrada en unidades de gris entre los diferentes grupos de pacientes.

En los resultados de la reflectividad mostrados en la tabla 3 se puede observar un aumento estadísticamente significativo de la reflectividad 3 meses y 15 meses después de haber realizado la cirugía. Pasados 3 años desde la intervención los valores medios de reflectividad son comparables a los valores obtenidos en el preoperatorio, sin observar grandes diferencias entre ambos grupos.

Tabla 3.-Valores de reflectividad media de los pacientes antes del LASEK, a los 3 meses, 15 meses y 3 años después del LASEK. Promedio de cada grupo de pacientes, a partir de cada medida de reflectividad obtenida mediante el histograma en Image J.

Grupos de pacientes	Reflectividad media (udg)
<b>Preoperatorio</b>	62.5543
<b>3 MESES</b>	81.1072
<b>15 MESES</b>	79.3899
<b>3 AÑOS</b>	68.6627

udg: unidades de gris.

## 4. DISCUSIÓN

Nuestros resultados sugieren que el haze aumenta notablemente 3 y 15 meses después de la intervención quirúrgica, pero esos valores van disminuyendo progresivamente hasta que pasados 3 años desde la intervención los valores de reflectividad son similares a los valores de reflectividad antes de la cirugía.

Según nuestra búsqueda, no hemos encontrado ningún trabajo en el que se analice el haze de la misma forma que lo hemos hecho nosotros, sin embargo sí hemos encontrado trabajos relacionados con nuestra investigación.

Un trabajo investiga la relación entre las variaciones de haze corneal y la ametropía a tratar con LASEK y MMC.<sup>29</sup>

En el trabajo mencionado llegan a la conclusión de que el valor de haze medido entre los 3 y los 6 primeros meses después de la intervención tiene un aumento estadísticamente significativo y posteriormente a los 12 y 18 meses los valores de reflectividad continúan siendo altos hasta los 2 años donde son mucho menores, comparables a los valores de reflectividad antes de la cirugía refractiva, y en nuestro trabajo los valores de reflectividad a los 3 y a los 15 meses desde la intervención son también elevados, encontrando valores más bajos de haze corneal a los 3 años desde la intervención.<sup>29</sup>

En otro trabajo miden de manera objetiva la cantidad de haze mediante Pentacam pasados 3 meses de la cirugía refractiva, concluyendo que el valor de haze corneal aumenta respecto de la situación preoperatoria pasado este tiempo, y en nuestro trabajo llegamos también a la conclusión de que el haze aumenta a los 3 meses de manera significativa comparándolo con las medidas preoperatorias; sin embargo en nuestra investigación hemos realizado mediciones pasados 15 meses desde la intervención concluyendo también que el valor de haze corneal es estadísticamente significativo, y que a los 3 años disminuye ese valor, pero no podemos comparar estos resultados ya que en el trabajo anteriormente mencionado no se realizaron mediciones tiempo después.<sup>30</sup>

## 5. CONCLUSIONES

Tras este análisis se puede concluir que inmediatamente después de la cirugía LASEK, es decir a los tres meses y quince meses desde la intervención, la cantidad de haze corneal aumenta, como se refleja en los resultados de la reflectividad obtenidos a partir del histograma; pero pasados tres años la reflectividad disminuye significativamente pudiéndose comparar con valores de reflectividad de una córnea no operada, lo que significa la disminución de haze en la córnea.

Es importante subrayar el papel de la MMC, administrada intraoperatoriamente, ya que su acción contribuye a que el haze corneal no aumente de manera excesiva, teniendo valores de haze a los 3 años comparables a los valores obtenidos antes de la cirugía refractiva.

Esta conclusión es importante en el ámbito de la cirugía de superficie al conseguir reducir una de sus principales complicaciones, pero también lo es en el ámbito de la óptica-optometría porque el haze disminuye inexorablemente la agudeza visual, sin posibilidad de encontrar una corrección apta por parte del óptico-optometrista que ayude a mejorar la calidad de vida del paciente.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Felten D L, Shetty A N. Sistemas sensitivos. En: Netter F H. Atlas de neurociencia; Madrid (España): Elsevier Masson; 2010: 346-351.
2. Dauber W. Feneis: nomenclatura anatómica ilustrada; Alemania: Elsevier Masson; 2007: 434-436.
3. Barraquer RI, de Toledo MC, Torres E. Distrofias y degeneraciones corneales; Barcelona (España): Espaxs; 2004:
4. Freegard T J. The physical basis of transparency of the normal cornea. *Eye Journal*. 1997; 11: 465-471.
5. Hanna C, Bicknell DS, O'Brien JE. Cell turnover in the adult human eye. *Archives of Ophthalmology*. 1961; 65: 695-698.
6. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011; 37: 588-598.
7. Maldonado MJ, Nieto JC. Topografía de la ectasia corneal. *Sociedad española de oftalmología*. 2007; 5: 1.
8. Sánchez-Di Martino D. Cirugía refractiva. *Tendencias en Medicina*. 2012; 7: 87-94.
9. Krachmer J, Mannis M, Holland E, Schallhorn S. *Refractive Surgery: past, present, and future*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005: 1873-1892.
10. Murueta-Goyena A, Cañadas P. Visual outcomes and management after corneal refractive surgery: a review. *Journal of optometry*. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2017.09.002> (19 de junio de 2018).
11. Saavedra-Velázquez P, Aguilar-Morales LV. Complicaciones corneales transoperatorias en 1500 ojos intervenidos con queratomileusis asistida por láser (microqueratomo). *Rev Mex Oftalmol*. 2004; 78: 171-176.
12. He L, Sheehy K, Culbertson W. Cirugía de catarata asistida por láser de femtosegundo. *Ophthalmology*. 2011; 22: 43-52.
13. Machado Fernández JE, Benítez Merino MC, Díaz Parra Y. Revisión y actualización en cirugía refractiva corneal. *Revista cubana de oftalmología Scielo*. 1999; 12: 146-155.
14. Ahmed I, Landesz M, Budo C, Potgieter FJ, Choun-ki J, Ruiz Mesa R, Fukuoka S, Spirig R, Güel JL, Venter J, Huang Wei J, Zabala L. Artisan and Artiflex Phakic IOLs. *Ophtec Refractive & cataract surgery*. 2011: 1-4.
15. STAAR SURGICAL Inc. Visian ICL (Implantable Collamer Lens) for nearsightedness. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf3/P030016d.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/P030016d.pdf) (10 de junio de 2018).
16. Kanski J. Cirugía corneal y refractiva. En: Kanski J; *Oftalmología clínica*; España: Elsevier; 2009: 307-310.
17. Cabrera Martínez A, Cabrera Martínez JA, Tirado Martínez OM. Resultados refractivos en pacientes operados por LASIK versus LASEK con Mitomicina C. *Revista cubana de oftalmología Scielo*. 2009; 22:1-10.
18. De Benito L, Drake P, Cañadas P, Hernández-Verdejo JL, Teus MA. Keratocyte Density after Laser-Assisted Subepithelial Keratectomy with Mitomycin C. *American Journal of Ophthalmology*. 2010; 150: 642-649.
19. Lisa Fernández C, Ibares Frías L. El láser excimer en la cirugía refractiva corneal. En: *Manual de iniciación a la cirugía del segmento anterior ocular*. León (España): CAULE. 2013: 95-105.
20. Javaloy J, Vidal MT, Ruiz-Moreno JM, Alió JL. Confocal microscopy of the cornea in photorefractive surgery. *Archivos de la sociedad española de oftalmología*. 2005; 80: 497-510.

21. Kaiserman I, Sadi N, Mimouni M, Sela T, Munzer G, Levartovsky. Corneal Breakthrough Haze after Photorefractive Keratectomy With Mitomycin C: Incidence and Risk Factors. *Wolters Kluwer Health, Inc.* 2017; 36: 961-966.
22. Nakano EM, Bains HS, Hirai FE, Portellinha W, Oliveira M, Nakano K. Comparison of laser epithelial keratomileusis with and without mitomycin C for wavefront customized surface ablations. 2007; 23: 1021-1028.
23. Shi J, Yuan Y, Zhao S, Xu J, Guo M. Effects of different mitomycin C concentrations on laser-assisted subepithelial keratectomy. *Experimental and therapeutic medicine.* 2013; 7: 1591-1594.
24. Cavanagh HD, El-Agha MS, Petroll WM, Jester JV. Specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy: diagnostic tools of the past quarter century. *Cornea.* 2000; 19: 712-722.
25. Mustonen RK, McDonald MB, Srivannaboon S, Tan AL, Doubrava MW, Kim CK. Normal human corneal cell populations evaluated by in vivo scanning slit confocal microscopy. *Cornea.* 1998; 17: 485-492.
26. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves in soft contact lens wear. A comparative study using confocal microscopy. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003; 23: 163-174.
27. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R. 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.
28. Hollingsworth J, Perez-Gomez I, Mutalib HA, Efron N. A population study of the normal cornea using an in vivo, slit-scanning confocal microscope. *Optom Vis Sci* 2001; 78: 706-711.
29. Rojas Álvarez E, González Sotero J. Microscopia confocal cuantitativa del haze corneal y correlación con la ametropía a tratar en cirugía refractiva de superficie. *Revista mexicana de oftalmología Elsevier.* 2016; 90: 159-166.
30. Boulze-Pankert M, Dariel R, Hoffart L. Corneal Scheimpflug Densitometry Following Photorefractive Keratectomy in Myopic Eyes. *Journal of refractive surgery.* 2016; 32: 788-791.