

Universidad Miguel Hernández de Elche



**ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO CON LUZ PULSADA INTENSA
PERIOPERATORIA PARA LA PREVENCIÓN DEL OJO SECO
POST-CIRUGÍA REFRACTIVA LÁSER CORNEAL. UN
ENSAYO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

María Caridad Martínez Hergueta

Tesis dirigida por

Dr. Jorge L. Alió del Barrio

2024

Universidad Miguel Hernández de Elche

**Análisis del tratamiento con Luz Pulsada Intensa
Perioperatoria para la prevención del ojo seco
Post-Cirugía Refractiva Láser Corneal. Un Ensayo
Clínico Randomizado**

Tesis presentada para aspirar al grado de

**DOCTOR EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y
QUIRÚRGICAS**

María Caridad Martínez Hergueta

Director de Tesis

Dr. Jorge L. Alió del Barrio

2024

Dedicado a mis padres, Francisco Javier y María Caridad
mi hermana, Francisca
y mi sobrina Alice.

La suerte es lo que ocurre cuando la preparación coincide con la oportunidad.

— Séneca

Un hombre sabio construirá más oportunidades de las que se le presentan.

— Francis Bacon

Estar preparado es importante, saber esperar lo es aún más, pero aprovechar el momento adecuado es la clave de la vida.

— Arthur Schnitzler



La presente Tesis Doctoral, titulada “**Análisis del tratamiento con Luz Pulsada Intensa Perioperatoria para la prevención del ojo seco Post-Cirugía Refractiva Láser Corneal. Un Ensayo Clínico Randomizado**”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

Artículos originales

- Martínez-Hergueta, M. C., Cantó-Cerdán, M., Amesty, M. A., García-Corral, M. J., Casanova-Blanquer, L., Plaza-Puche, A. B., Alió, J. L., Alió Del Barrio, J. L. (2024). Perioperative intense pulsed light to prevent and improve symptoms of post-laser corneal refractive surgery dry eye. A randomized clinical trial. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 13(1), 100029. <https://doi.org/10.1016/j.apjo.2023.100029>
- Martínez-Hergueta, M. C., Alió Del Barrio, J. L., Cantó-Cerdán, M., Amesty, M. A. (2022). Efficacy and safety of intense pulsed light direct eyelid application. *Scientific reports*, 12(1), 15592. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17986-3>



El Dr. D. Jorge L. Alió del Barrio, director de la tesis doctoral titulada **“Análisis del tratamiento con Luz Pulsada Intensa Perioperatoria para la prevención del ojo seco Post-Cirugía Refractiva Láser Corneal. Un Ensayo Clínico Randomizado”**.

INFORMA:

Que Dña. María Caridad Martínez Hergueta ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Análisis del tratamiento con Luz Pulsada Intensa Perioperatoria para la prevención del ojo seco Post-Cirugía Refractiva Láser Corneal. Un Ensayo Clínico Randomizado”**, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a de de 202....

Dr. D. Jorge L. Alió del Barrio
Director de la Tesis



La Dra. Dña María del Mar Masiá Canuto, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

INFORMA:

Que Dña. María Caridad Martínez Hergueta ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“Análisis del tratamiento con Luz Pulsada Intensa Perioperatoria para la prevención del ojo seco Post-Cirugía Refractiva Láser Corneal. Un Ensayo Clínico Randomizado”**, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a de de 202....

Dra. Dña María del Mar Masiá Canuto

Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

Agradecimientos

En primer lugar, deseo expresar mi profundo agradecimiento al Dr. Jorge L. Alió del Barrio, mi director de tesis, por su excepcional labor y paciencia. Fue su creatividad y enfoque científico los que dieron origen y moldearon esta tesis.

Asimismo, quiero extender mi gratitud a todas aquellas personas que contribuyeron directamente al desarrollo de este trabajo. La Dra. Alejandra Amesty por compartir una pequeña parte de sus conocimientos oftalmológicos. Sin su colaboración, esta tesis no habría visto la luz. Además, mi agradecimiento sincero al Dr. Vicente Gil Guillen, cuyo constante apoyo se manifestó en su disposición para resolver todas las dudas que surgieron a lo largo de este proceso.

Deseo expresar mi agradecimiento a la Clínica Vissum por proporcionar su infraestructura y entorno para llevar a cabo el estudio. Sus recursos fueron imprescindibles para la realización del proyecto, y además, me permitieron la oportunidad de explorar una faceta de la oftalmología hasta entonces desconocida para mí. Mi sincero reconocimiento se extiende a todo el equipo de Vissum, en especial a Miriam, María José, Laura, Ana Belén, Toni, Alejandra Rodríguez y el Dr. Vicente Ortuño. Fue gracias a ellos que el trabajo se convirtió en una experiencia amena y divertida.

Quiero expresar mi gratitud a mis compañeros del Hospital de Elda, en particular a Conchi, a la Dra. Marisa Alfaro por su interés constante y al Dr. Guillermo Porras, quien siempre me ha tratado como una hija y se ha preocupado por mí.

Gracias a mis amigos de Alicante, por todo el cariño incondicional que me han brindado tanto en lo bueno como en lo malo. Especialmente agradezco a Raquel, Belén, Ana, Elena, Laura, Fran, Aida, Bea y de manera significativa a mi compañero de trabajo y amigo David. Por estar siempre disponible, porque sin él no me hubiese embarcado en este proyecto y porque en parte esta tesis es fruto de su apoyo.

Gracias a mis amigas de Albacete, Ana y Laura, con ellas he pasado mi adolescencia. Gracias a mis amigos de la universidad, con un cariño especial por el *pisikeh*, Paqui y Carolina. Gracias a mi estimada amiga María Medina, fue mi fiel compañera desde los últimos años de carrera. De ella aprendí la verdadera importancia de las cosas y espero que nuestra amistad perdure por muchos años más.

Finalmente y para mi más importante, gracias a toda mi familia por haber sido y ser siempre para mi un apoyo incondicional. A mis abuelos Pedro y Reme, porque cuando se les necesitó, no dudaron en dejar su casa para venir a cuidar de mi. A mi Abuelo Ulpiano porque siempre depositó sus esperanzas en sus nietos. A mis tíos Esperanza, Nico, Paqui y en especial a mi tía la Dra. Magdalena Martínez Rubio y de igual manera mi tío el Dr. Victor Soriano Gomís cuyos consejos fueron de gran ayuda durante todo mi recorrido adoptando muchas veces la figura de padres. A mi hermana Paqui cuya destacada trayectoria profesional ha sido y es una inspiración para mi; ella y ahora mi sobrina Alice llenan de color mi vida. A Nico, del cual envidio su capacidad conciliadora. Agradezco especialmente a Mario cuya dedicación hacia la tesis ha sido igual de completa que hacia mi, él me hace el camino más fácil.

Y por ultimo a mis padres, Francisco Javier y María Caridad, ellos han sido los que me han ayudado durante toda mi carrera, han sufrido conmigo y me han llevado a ser lo que soy.

Índice general

Lista de abreviaturas	XVIII
Resumen	XX
Abstract	XXII
I Introducción	1
1. La Superficie ocular	3
1.1. La córnea	3
1.1.1. Propiedades ópticas y biomecánicas.	5
1.2. La película lagrimal	8
1.2.1. Estructura y función de la película lagrimal	8
1.2.2. Importancia de la capa lipídica	9
1.2.3. Dinámica de la película lagrimal	10
1.3. Las Glándulas de meibomio	12
2. Patología de la superficie ocular. El Síndrome de Ojo Seco	17
2.1. Definición y clasificación	17
2.1.1. Disfunción de las Glándulas de Meibomio	19
2.2. Métodos diagnósticos del Síndrome de Ojo Seco	21
2.2.1. El Oculus Keratograph 5M	25
2.3. Manejo del Síndrome de Ojo Seco	30
3. La Cirugía Refractiva Corneal	35
3.1. Evolución histórica	35
3.2. Procedimientos quirúrgicos	37
3.2.1. Técnicas de ablación de superficie	37
3.2.2. Técnicas lamelares con flap. El LASIK	39
3.2.3. Técnicas lamelares sin flap. Extracción de lentículo por pequeña incisión	41
3.3. Efectos de la cirugía refractiva corneal sobre la superficie ocular	42

4. La Luz Pulsada Intensa	47
4.1. Concepto y evolución histórica	47
4.2. Procedimientos y principales aplicaciones en el campo de la Medicina	49
4.3. Evidencia científica actual	51
5. La superficie ocular y la calidad visual	53
5.1. Las aberraciones ópticas	53
5.2. Influencia de la película lagrimal en la calidad de imagen	56
II Justificación, hipótesis y objetivos	59
III Materiales y métodos	69
6. Diseño del estudio	71
6.1. Aspectos éticos	71
6.2. Población y muestra	72
7. Descripción de las intervenciones	77
7.1. Procedimientos quirúrgicos. FS-LASIK y SMILE	77
7.2. Luz Pulsada Intensa	78
8. Desarrollo del estudio	83
8.1. Definición de las variables, instrumentos y técnicas de medición	83
8.2. Seguimiento	93
9. Procesamiento de datos y análisis estadístico	95
IV Resultados	97
10. Características de la población de estudio	99
10.1. Datos demográficos	99
11. Resultados visuales y refractivos y del análisis de sensibilidad al contraste	101

12. Resultados de cuestionarios y signos de ojo seco mediante Keratograph 5M	111
12.1. Cuestionarios de ojo seco. VAS y OSDI	111
12.2. Altura del menisco lagrimal	123
12.3. Tiempo de ruptura de la película lagrimal	130
12.4. Hiperemia ocular	136
12.5. Meibografía infrarroja	142
12.6. Análisis del tamaño del efecto	153
12.7. Análisis intragrupo antes y después	159
13. Resultados del examen mediante lámpara de hendidura	163
14. Resultados topográficos y aberrométricos	167
14.1. Topografía corneal	168
14.2. Aberrometría corneal y ocular	173
V Discusión	183
15. Discusión de resultados	185
15.1. Objetivos visuales y refractivos	185
15.2. Síntomas subjetivos y signos de ojo seco	188
15.2.1. Cuestionarios de ojo seco	188
15.2.2. Signos de ojo seco evaluados mediante K5M	191
15.2.3. Escala Oxford de tinción corneal	201
15.2.4. Calidad de la secreción meibomiana	202
15.3. Objetivos topográficos y aberrométricos	204
15.3.1. Topografía corneal	204
15.3.2. Aberrometría corneal y ocular	206
16. Limitaciones del estudio	209
17. Líneas de investigación futura	211

VI Conclusiones	213
Referencias bibliográficas	217
Apéndices	236
1. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del IMO	237
2. Aprobación del Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche	239
3. Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado	240
4. Escala Visual Analógica relativa a los síntomas oculares	245
5. Cuestionario OSDI	246
6. Escala Oxford de tinción corneal con fluoresceína	247
7. Curva de Sensibilidad al Contraste	248
8. Publicaciones de la tesis doctoral	249

Lista de abreviaturas

AML	Altura del menisco lagrimal.
AVMC	Agudeza visual mejor corregida.
AVSC	Agudeza visual sin corrección.
BUT	Break-up time.
CCT	Central corneal thickness.
CSF	Función de sensibilidad al contraste.
D	Dioptría.
DE	Desviación estándar.
DEWS	International Dry Eye WorkShop.
DGM	Disfunción de Glándulas de Meibomio.
EE	Equivalente esférico.
EpiLASIK	Epipolis Laser in situ Keratomileusis.
FS-LASIK	LASIK de femtosegundo.
GM	Glándula de meibomio.
HO	Hiperemia ocular.
HOA	High Order Aberration.
IL	Interleuquina.
IPL	Luz Pulsada Intensa.
K1	Queratometría plana.
K2	Queratometría curva.
Km	Queratometría media.
K5M	Keratograph 5M.

Km	Queratometría media.
LASEK	Laser subepithelial keratomileusis.
LASIK	Laser Assited in Situ Keratomileusis.
LINE	LASIK induced neurotrophic epitheliopathy.
mm	Milímetros.
μm	Micras.
MTF	Función de modulación de transferencia.
NEI	National Eye Institute.
NI-TBUT	Non-invasive tear break-up time.
OSDI	Ocular Surface Disease Index.
PIO	Presión intraocular.
PRK	Queratectomía fotorrefractiva.
PSF	Función de dispersión de punto.
RMS	Raíz cuadrada media.
SOS	Síndrome de ojo seco.
SMILE	Small-incision lenticule extraction.
TFOS	Tear Film and Ocular Surface Society.
VAS	Visual analogue scale.

Resumen

Objetivo: esta tesis doctoral tiene como objeto analizar la eficacia y seguridad de la Terapia con Luz Pulsada Intensa (IPL) aplicada perioperatoriamente para prevenir las alteraciones de la superficie ocular y ojo seco en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía refractiva láser corneal (FS-LASIK y SMILE).

Metodología: se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado con triple enmascaramiento en un único centro (Vissum Miranza - Alicante) durante el periodo de Febrero de 2021 a Mayo de 2023. Se reclutaron pacientes candidatos a cirugía refractiva láser corneal que recibieron tres sesiones de IPL con un intervalo de dos semanas entre cada sesión (la primera una semana antes de la cirugía, la segunda una semana después y la tercera tres semanas después). El grupo de control recibió una terapia IPL placebo sin energía siguiendo el mismo protocolo. El seguimiento total fue de 6 meses.

Variables de medida: se evaluaron los resultados visuales y refractivos, se realizó un examen con lámpara de hendidura, topografía y aberrometría corneal y ocular. Se aplicó un cuestionario de ojo seco de escala visual analógica (VAS) y se realizó una topografía mediante Oculus Keratograph 5M, la cual incluyó la medición de la altura del menisco lagrimal (mm), el tiempo de ruptura no invasivo de la película lagrimal (segundos), el enrojecimiento ocular (escala Jenvis de 1 a 4), la meibografía infrarroja de párpados superiores e inferiores (escala Jenvis de 0 a 3) y un cuestionario de ojo seco sobre el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI).

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes (31 en el grupo experimental y 30 en el grupo control). En términos de eficacia, seguridad y predictibilidad, no se observaron diferencias significativas en la agudeza visual, refracción y resultados topográficos y aberrométricos entre los grupos. En términos de estabilidad refractiva, se observó una regresión miópica significativa del equivalente esférico en el grupo control al tercer (diferencia de medias 0,20; IC95 % 0,01 — 0,47; $p = 0,014$) y al sexto mes (diferencia de medias 0,18; IC95 % -0,02 — 0,48; $p = 0,026$). En cuanto a la evaluación de los resultados de la superficie ocular, se observó una mejora estadísticamente significativa en el grupo experimental el primer mes en la altura del menisco lagrimal (diferencia de medias 0,05 mm; IC95 % 0,01 — 0,11; $p = 0,014$) y en la meibografía (diferencia de medias -0,45; IC95 % -0,81 — -0,10; $p = 0,015$). Se observó una mejora estadísticamente sig-

nificativa en el grupo experimental el tercer mes en el cuestionario OSDI (diferencia de medias -8,47; IC95 % -15,68 — -1,80; $p = 0,043$), el menisco lagrimal (diferencia de medias 0,05 mm; IC95 % 0,02 — 0,09; $p = 0,004$) y la meibografía (diferencia de medias -0,42; IC95 % -0,76 — -0,09; $p = 0,012$). Finalmente, el sexto mes postoperatorio, se observaron mejoras estadísticamente significativas en el grupo experimental en el menisco lagrimal (diferencia de medias 0,06 mm; IC95 % 0,01 — 0,10; $p = 0,018$), el tiempo de ruptura de la película lagrimal (diferencia de medias 1,68 segundos; IC95 % 0,30 — 3,59; $p = 0,039$) y la meibografía (diferencia de medias -0,37; IC95 % -0,69 — -0,04; $p = 0,030$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el grado de hiperemia conjuntival. Se obtuvieron tamaños del efecto grandes (d de Cohen $>0,70$) a los 3 meses y moderados a los 6 meses (d de Cohen 0,50 - 0,70).

El análisis estadístico de los resultados antes y después demostró en el grupo experimental mejorías a los 3 meses en el cuestionario OSDI (diferencia de medias 5,39; IC95 % -0,22 — 10,99; $p = 0,050$), la altura del menisco lagrimal (diferencia de medias -0,02 mm; IC95 % -0,05 — 0,00; $p = 0,045$) y la meibografía (diferencia de medias 0,29 mm; IC95 % 0,05 — 0,53; $p = 0,020$), así como también empeoramiento a los 3 meses en el grupo control en la altura del menisco lagrimal (diferencia de medias 0,02 mm; IC95 % 0,00 — 0,04; $p = 0,002$). A los 6 meses no se observaron diferencias significativas entre el antes y el después.

Conclusiones: Los resultados sugieren que la terapia IPL perioperatoria aplicada a la cirugía refractiva láser corneal conlleva mejoras significativas en los parámetros objetivos de superficie ocular (altura del menisco lagrimal, tiempo de ruptura de la película lagrimal y meibografía) en comparación con los pacientes de control no tratados con IPL, así como una disminución significativa de los síntomas de sequedad ocular evaluados mediante cuestionario OSDI en el postoperatorio precoz.

Palabras clave: luz pulsada intensa - cirugía refractiva laser corneal - ojo seco evaporativo - disfunción de glándulas de meibomio - laser femtosegundo

Abstract

Objective: This doctoral thesis aims to analyze the efficacy and safety of Intense Pulsed Light Therapy (IPL) applied perioperatively to prevent ocular surface alterations and dry eye in the postoperative period of patients undergoing corneal laser refractive surgery (FS-LASIK and SMILE).

Methodology: A controlled and randomized clinical trial with triple masking was conducted at a single center (Visum Miranza - Alicante) from February 2021 to May 2023. Patients eligible for corneal laser refractive surgery received three IPL sessions with a two-week interval between each session (the first session one week before surgery, the second one week after surgery, and the third three weeks after surgery). The control group received placebo IPL therapy without energy following the same protocol. The total follow-up period was 6 months.

Outcome Measures: Visual and refractive outcomes were evaluated, and examinations were conducted using slit lamp, corneal topography, and aberrometry. A dry eye questionnaire using the Visual Analog Scale (VAS) and topography through Oculus Keratograph 5M were applied, including measurements of tear meniscus height (mm), non-invasive tear breakup time (seconds), ocular redness (scored on the Jenvis scale from 1 to 4), upper and lower infrared meibography (scored on the Jenvis scale from 0 to 3), and the Ocular Surface Disease Index (OSDI) dry eye questionnaire.

Results: The study included 61 patients (31 in the experimental group and 30 in the control group). In terms of efficacy, safety, and predictability, no significant differences were observed in visual acuity, refractive outcomes, and topographic and aberrometric results between the groups. Concerning refractive stability, a significant myopic regression of the spherical equivalent was observed in the control group at the third (mean difference 0.20; 95 % CI 0.01–0.47; $p = 0.014$) and sixth month (mean difference 0.18; 95 % CI -0.02 – 0.48; $p = 0.026$).

Regarding the evaluation of ocular surface results, a statistically significant improvement was observed in the experimental group at the first month in tear meniscus height (mean difference 0.05 mm; 95 % CI 0.01 – 0.11; $p = 0.014$) and meibography (mean difference -0.45; 95 % CI -0.81 – -0.10; $p = 0.015$). A statistically significant improvement was observed in the experimental group at the third month in OSDI questionnaire (mean difference -8.47; 95 % CI

-15.68 – -1.80; $p = 0.043$), tear meniscus height (mean difference 0.05 mm; 95 % CI 0.02 – 0.09; $p = 0.004$), and meibography (mean difference -0.42; 95 % CI -0.76 – -0.09; $p = 0.012$). At the sixth month postoperatively, statistically significant improvements were observed in the experimental group in tear meniscus height (mean difference 0.06 mm; 95 % CI 0.01 – 0.10; $p = 0.018$), non-invasive tear breakup time (mean difference 1.68 seconds; 95 % CI 0.30 – 3.59; $p = 0.039$), and meibography (mean difference -0.37; 95 % CI -0.69 – -0.04; $p = 0.030$). No significant differences were observed between the groups in conjunctival hyperemia. Large effect sizes (Cohen's $d > 0.70$) were obtained at 3 months and moderate effect sizes (Cohen's $d 0.50 - 0.70$) at 6 months.

The statistical analysis of the before-and-after results demonstrated improvements in the experimental group at 3 months in OSDI questionnaire (mean difference 5.39; 95 % CI -0.22 – 10.99; $p = 0.050$), tear meniscus height (mean difference -0.02 mm; 95 % CI -0.05 – 0.00; $p = 0.045$), and meibography (mean difference 0.29 mm; 95 % CI 0.05 – 0.53; $p = 0.020$). However, the control group showed worsening in tear meniscus height at 3 months (mean difference 0.02 mm; 95 % CI 0.00 – 0.04; $p = 0.002$). There were no significant differences at 6 months between before and after results in both groups.

Conclusions: The results suggest that perioperative IPL therapy applied to corneal laser refractive surgery leads to significant improvements in objective ocular surface parameters (tear meniscus height, non-invasive tear breakup time, and meibography) compared to untreated control patients, as well as a significant reduction in dry eye symptoms evaluated by the OSDI questionnaire in the early postoperative period.

Keywords: Intense Pulsed Light, corneal laser refractive surgery, evaporative dry eye, meibomian gland dysfunction, femtosecond laser.

Parte I

Introducción

1 | La Superficie ocular

La Superficie ocular fue descrita por primera vez por Richard Thoft y Judith Friend en 1979 (Thoft y Friend, 1979). Estos autores sugirieron que la córnea, la conjuntiva, las glándulas lagrimales y accesorias, los párpados y pestañas funcionaban como una única unidad integral. Posteriormente, otras definiciones incluyeron en dicho sistema la película lagrimal al formar también parte de la superficie ocular anatómica (Cher, 2014).

Nuestro trabajo se centrará fundamentalmente en la córnea, la película lagrimal y las glándulas de meibomio.

1.1. La córnea

La córnea es el tejido transparente y avascular que constituye la principal barrera infecciosa y estructural del ojo. Su transparencia es el resultado de múltiples factores anatómicos y fisiológicos y junto con la película lagrimal, es la encargada de las propiedades refractivas anteriores del ojo (DelMonte y Kim, 2011).

Tiene un grosor central de 540 - 550 μm aproximadamente y está dividida en 5 capas principales reconocidas además de la capa Dua (Sridhar, 2018) (figura 1.1).

1. *El epitelio*: de 50 - 60 μm de espesor, está compuesto por tejido escamoso estratificado no queratinizado y tiene una relación estrecha con la capa muco-acuosa de la película lagrimal. Centralmente consta de 5 - 6 capas de células unidas lateralmente por desmosomas y a la membrana basal por hemidesmosomas. Tiene capacidad para regenerarse rápidamente gracias a su actividad mitótica en la zona limbar.
2. *La membrana de Bowman*: se trata de una condensación de colágeno anterior al estroma de 8 - 15 μm . Está compuesta de fibras de colágeno tipo I, III, V y VI dispuestas de manera aleatoria. Carece de capacidad de regeneración, por lo que cuando se lesiona forma una especie de membrana basal que debilita el anclaje del epitelio al estroma anterior.
3. *El estroma*: es la estructura principal al constituir el 90 % aproximadamente de la córnea. Mide entre 470 - 500 μm y está compuesta por fibrillas de colágeno tipo I y V, queratocitos

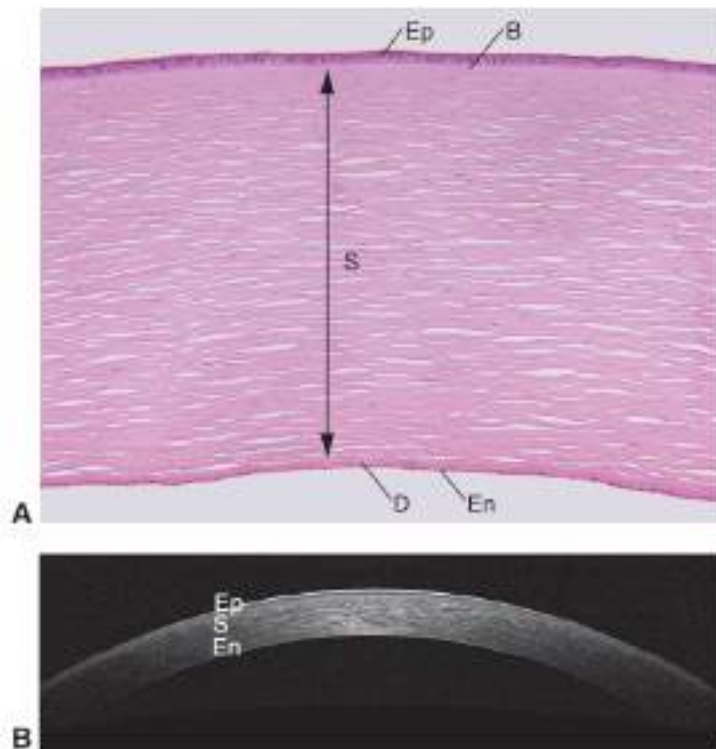


Figura 1.1: **A.** Corte histológico de la córnea con las distintas capas histológicas. (Ep) Epitelio. (B) Membrana de Bowman. (S) Estroma. (D) Membrana de Descemet. (En) Endotelio. **B.** Tomografía óptica del segmento anterior.

y una matriz extracelular de proteoglicanos y glicoproteínas.

4. *La capa de Dua:* se describe como una capa acelular predescemética y muy resistente que es capaz de soportar grandes presiones. Hay autores que no la consideran una capa per se al formar parte de las 15 μm finales del estroma posterior (Brar, 2019) (Bye, Modi, y Stanford, 2013).
5. *La capa de Descemet:* de 8 - 10 μm de espesor, es la membrana basal del endotelio corneal rica en colágeno tipo IV. Está formada a su vez por dos capas, una banda estriada anterior intrauterina y una banda no estriada posterior extrauterina dependiente de las células endoteliales.
6. *El endotelio:* es una capa única de células hexagonales encargadas de mantener la transparencia corneal. Tiene un grosor de 4 - 6 μm .

La córnea es un tejido con una gran densidad nerviosa. Su inervación corre a cargo de los

nervios ciliares posteriores largos provenientes de la rama oftálmica del nervio trigémino (V1). Los axones de los nervios parten del trigémino y forman un plexo conjuntival cerca del limbo para penetrar posteriormente debajo del tercio anterior del estroma corneal perdiendo su recubrimiento de mielina y discurrir de forma anterior hacia el centro mediante una distribución radial. Finalmente penetran en la capa de Bowman central y periférica para formar el plexo subepitelial y se ramifican para discurrir paralelamente formando el plexo nervioso sub-basal entre la Bowman y el epitelio (figura 1.2 y figura 1.3).

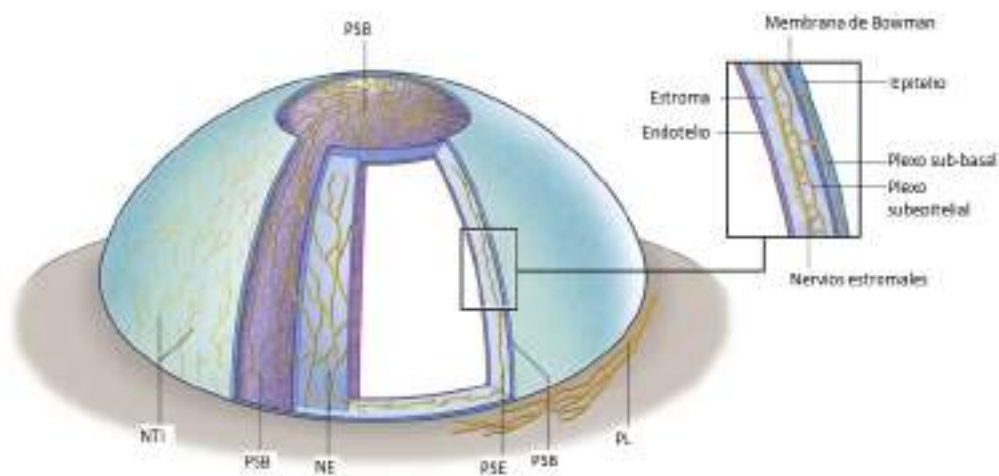


Figura 1.2: Representación esquemática de la inervación corneal. Desde el plexo limbar (PL) los nervios estromales (NE) penetran en el estroma de forma radial y se dividen para formar el plexo nervioso subepitelial (PNS). Las ramas de este plexo ascienden hacia el epitelio y penetran en la capa de Bowman para formar el plexo sub-basal (PSB) entre la capa basal del epitelio y su lámina basal donde los nervios discurren paralelos para finalizar en los nervios terminales intraepiteliales (NTI).

1.1.1. Propiedades ópticas y biomecánicas.

La córnea es la estructura del ojo con mayor poder refractivo. Sus propiedades ópticas dependen de su transparencia, la uniformidad de su superficie, sus radios de curvatura anterior y posterior y su índice de refracción.

Presenta un diámetro corneal medio de 10,5 - 11,5 mm verticales y 11 - 12 mm horizontales. Consta de una superficie con forma prolata (más plana en la periferia y más curva en el

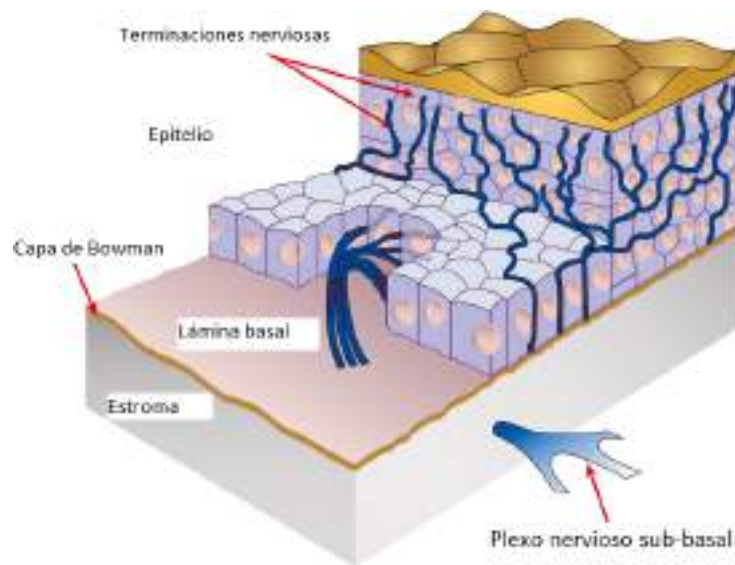


Figura 1.3: Representación esquemática del plexo nervioso sub-basal.

centro) con un radio de curvatura medio de 7,5 - 8 mm aproximadamente. La cara anterior de la córnea actúa junto con la película lagrimal como una lente convergente de unas 48 dioptrías, en cambio la cara posterior de la córnea también presenta una superficie convexa, pero dado el índice de refracción del humor acuoso menor respecto al corneal hace que actúe como una lente divergente con un poder de refracción cercano a -6 dioptrías. Con esto se consigue crear un sistema óptico de 42 - 43 dioptrías. (Brar, 2019).

La zona óptica responsable de la visión de alta calidad es aquella comprendida entre los 3 - 4 mm centrales que cubren la pupila, (Krachmer, Mannis, y Holland, 2010) cuya curvatura es prácticamente esférica. En la zona paracentral que comprende los 7 - 8 mm, la córnea comienza a aplanarse.

La córnea presenta propiedades biomecánicas de visco-elasticidad, relajación e histéresis, es decir, presenta capacidad de deformación reversible tras la aplicación de un estrés. Esto significa que debe de ser lo suficientemente blanda para protruir de forma asférica y lo suficientemente rígida para mantener su forma y resistir la presión. Estas propiedades dependen del *colágeno* y de la *matriz extracelular* que contiene los queratocitos, los glicosaminoglicanos y proteoglicanos que aportan la estabilidad (Kling y Hafezi, 2017).

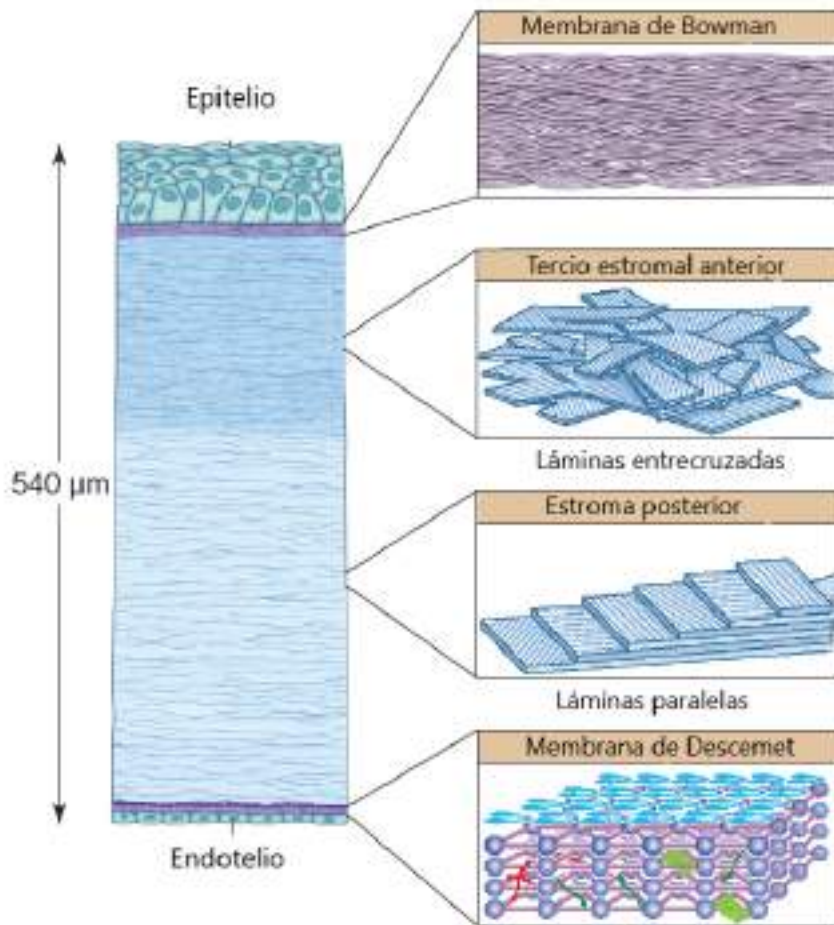


Figura 1.4: Orientación de las láminas de colágeno estromales. El estroma anterior se representa más compacto que el posterior.

El *colágeno* se encuentra principalmente en la membrana de Bowman y en el estroma corneal. La mayor parte de las fuerzas tensionales de la córnea y su transparencia depende de su organización. En la membrana de Bowman el colágeno permanece densamente empaquetado, lo cual es de gran importancia para la estabilidad después de una cirugía refractiva ablativa. En el estroma, que representa la mayor parte de la córnea y por tanto de las propiedades biomecánicas, el colágeno se dispone en fibrillas de pequeño diámetro dispuestas en 300 - 500 láminas. La disposición de estas láminas va a ser importante en última instancia para dotar a la córnea de elasticidad, de tal manera que en el tercio anterior las fibras se entrecruzan y penetran en la membrana de Bowman formando un entramado y confiriendo rigidez, mientras que en los dos tercios posteriores las fibras discurren paralelas a la superficie en dos direcciones nasal-temporal

y superior-inferior (Brar, 2019) (figura 1.4).

Las cirugías refractivas ablativas tienen un efecto importante en el equilibrio biomecánico de la córnea al debilitarla. Cuando se origina una ablación central que causa la lesión de las láminas de colágeno centrales, también se modifica el resto de láminas periféricas provocando su contracción y engrosamiento (Dupps Jr y Wilson, 2006). Esto repercute en el resultado refractivo final, así como en la aparición de ectasias y aberraciones ópticas impredecibles (Torres, Merayo-Lloves, Jaramillo, y Galvis, 2005).

1.2. La película lagrimal

1.2.1. Estructura y función de la película lagrimal

La película lagrimal es uno de los componentes más importantes de la superficie corneal. Se trata de una capa muy fina de aproximadamente $3 \mu\text{m}$ de espesor (King-Smith et al., 2000). Al ser la primera barrera de defensa, se encarga de proteger el epitelio corneal contra infecciones y contra la sequedad, además tiene un papel fundamental en la calidad visual por ser también la primera superficie de refracción del ojo (Brar, 2019).

El componente secretor de la película lagrimal incluye la glándula lagrimal, el tejido glandular lagrimal accesorio, las glándulas sebáceas de los párpados, las células caliciformes y otros elementos secretores de mucina de la conjuntiva (Garg, Donnenfeld, y Sheppard, 2008).

Anteriormente se consideraba a la película lagrimal un componente formado por 3 capas diferenciadas (lipídica, acuosa y mucinosa) con propiedades y funciones distintas. En la actualidad, esta teoría se ha decantado obsoleta y estudios más recientes consideran la película lagrimal formada por dos capas (Cher, 2008), (Herbaut, Liang, Denoyer, Baudouin, y Labbé, 2019) (figura 1.5):

1. *La capa lipídica*: es la primera barrera de protección del globo. Se trata de una capa formada por *lípidos polares* que mantienen la cohesión con la capa muco-acuosa y *lípidos no polares* que estabilizan la película lagrimal disminuyendo el grado de evaporación y controlando el intercambio de agua y oxígeno con el ambiente externo. Es producida principalmente por las glándulas de meibomio tarsales (30 - 40 aproximadamente en el

párpado superior y 20 - 30 glándulas en el párpado inferior). Entre sus funciones, a nivel óptico destaca por mantener la superficie anterior de la córnea lisa y estable.

2. *La capa muco-acuosa*: está compuesta por mucinas diluidas en agua. La fase acuosa presenta alta concentración de anticuerpos IgA, lisozima, lactoferrina, beta-lisinas y factor de crecimiento epidérmico, con lo cual juega un importante papel protector antimicrobiano y en la reparación del epitelio corneal y conjuntival. La fase mucosa permite la adhesión de la película al epitelio corneal por medio de las mucinas y el glicocalix y se encarga de hidratar el epitelio y la conjuntiva.

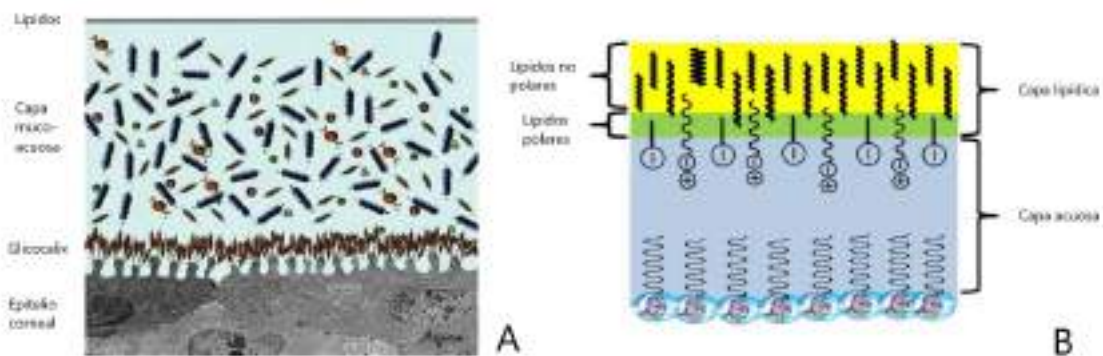


Figura 1.5: Modelo esquemático de la película lagrimal. **A.** Capa lipídica y muco-acuosa descansando sobre el epitelio corneal. **B.** Capa lipídica formada por lípidos polares y lípidos no polares.

1.2.2. Importancia de la capa lipídica

Existen múltiples discrepancias en estudios *in vivo* e *in vitro* acerca del papel de la capa lipídica en la tasa de evaporación de la lágrima (Mishima y Maurice, 1961), (Bhamla, Nash, Elliott, y Fuller, 2015). A pesar de esto se sigue reconociendo la importancia de estos lípidos en el mantenimiento y estabilidad de la película debido al aumento de osmolaridad observado en pacientes con ojo seco, al comprobar que la tasa de adelgazamiento de la lágrima es inversamente proporcional al espesor de la capa lipídica (King-Smith, Hinel, y Nichols, 2010) y a que el tiempo de ruptura disminuye cuando esta capa es muy fina (Craig y Tomlinson, 1997). Se desconoce exactamente su grosor el cual varía en torno a 10 - 100 nm, pero se ha demostrado

que valores inferiores a 50 nm son sugestivos de ojo seco evaporativo (Foulks, 2007).

1.2.3. Dinámica de la película lagrimal

Existen una variedad de factores que pueden alterar el equilibrio de la lágrima como son el reflejo del parpadeo, el posicionamiento inadecuado de los bordes palpebrales o factores medioambientales entre otros. Tras el parpadeo la película pasa por varias fases antes de su adelgazamiento y ruptura, por lo que la calidad visual depende en gran medida de su homogeneidad y de esta *dinámica* (Braun, King-Smith, Begley, Li, y Gewecke, 2015).

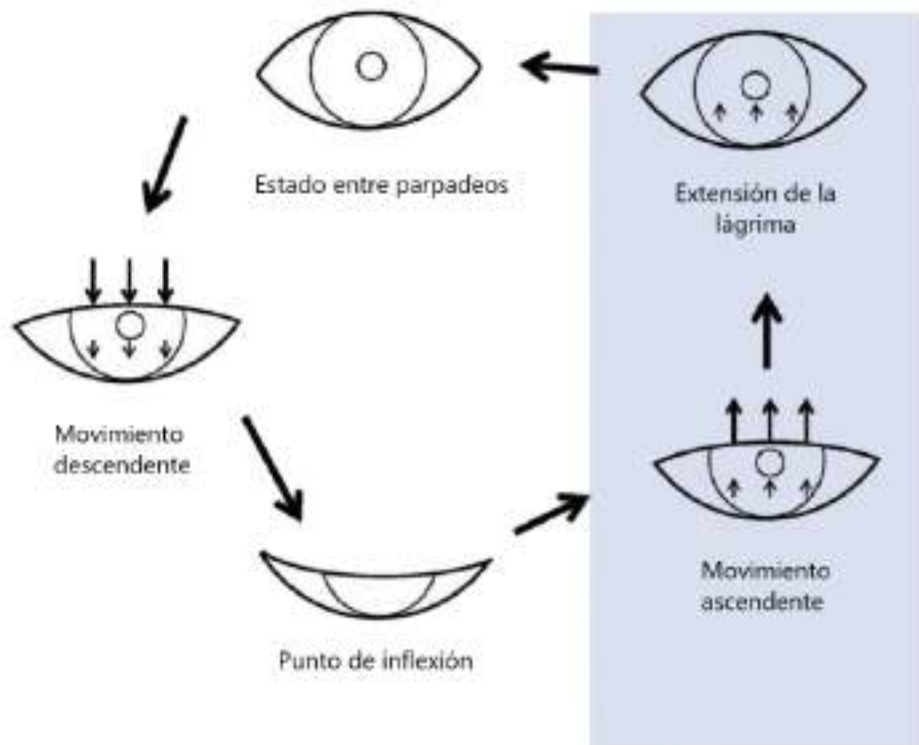


Figura 1.6: Modelo esquemático del ciclo de parpadeo.

El ciclo del parpadeo consta de 4 fases ilustradas en la figura 1.6 (Braun et al., 2015). La primera etapa ilustra el *movimiento descendente* del párpado superior hasta el *punto de inflexión* donde se produce la formación del menisco lagrimal. Cuando el margen palpebral superior contacta con el inferior los meniscos superior e inferior se combinan en uno único que posteriormente se separa.

La tercera etapa se trata del *movimiento ascendente* del párpado superior más los eventos asociados durante los dos primeros segundos. Tras la apertura palpebral, el menisco superior sigue el movimiento del párpado y extiende de forma rápida una capa muco-acuosa sobre el epitelio corneal lo cual conduce a la visión de las típicas *ondulaciones* observadas en la superficie. El espesor de esta capa depende de la presión de succión que ejerce el párpado superior y de la oposición que origina la propia viscosidad de la lágrima. Teniendo en cuenta otros factores como el radio de curvatura corneal y la velocidad del parpadeo, por lo general se ha observado que el grosor de la capa lagrimal es superior en la zona central e inferior (Yokoi y Georgiev, 2019).

La capa muco-acuosa es la encargada de distribuir la mucina que actúa como barrera física exterior, pero aparte provee la matriz para el depósito de la capa lipídica. El mantenimiento de la capa lipídica precisa de esa interfaz acuosa para poder extenderse, por lo que la mayor parte de la película lagrimal lipídica permanecerá en la porción inferior hasta que la capa acuosa termine de extenderse por completo con el parpadeo. Esto genera un gradiente de tensión superficial entre la zona superior deficitaria en esta capa lipídica y la zona inferior conocido como el *efecto de Gibbs-Marangoni* que favorece también el desplazamiento ascendente de la capa acuosa hacia la zona superior (Berger y Corrsin, 1974), (McFadden, Smith, Fink, Nichols, y Braun, 2009), (Yokoi y Georgiev, 2019).

La última etapa es el estado en que se encuentra la película *entre dos parpadeos* consecutivos. Durante esta fase la lágrima se ha depositado y permanece estable unos 15 - 40 segundos aproximadamente hasta que la capa acuosa disminuye y se interrumpe la difusión de lípidos de la capa lipídica generando una ruptura (Kimball, King-Smith, y Nichols, 2010).

La dinámica de la película ha sido estudiada ampliamente ya sea mediante métodos de fluorescencia, retroiluminación o bien a través de captura fotográfica estroboscópica de alta velocidad. Podemos ver en la figura 1.7 una composición de un ciclo de parpadeo con un sistema de imágenes estroboscópicas. Las imágenes de izquierda a derecha corresponden al movimiento descendente y ascendente del párpado respectivamente. Las flechas indican el orden de captura. Se observa durante el movimiento descendente la creación de ondulaciones de la película lagrimal (asterisco amarillo) y durante el movimiento ascendente la formación de un surco tras el punto de inflexión (flechas amarillas pequeñas) que corresponde con una capa acuosa fina y el movimiento lento de la película lipídica generado por los componentes de lípidos más gruesos

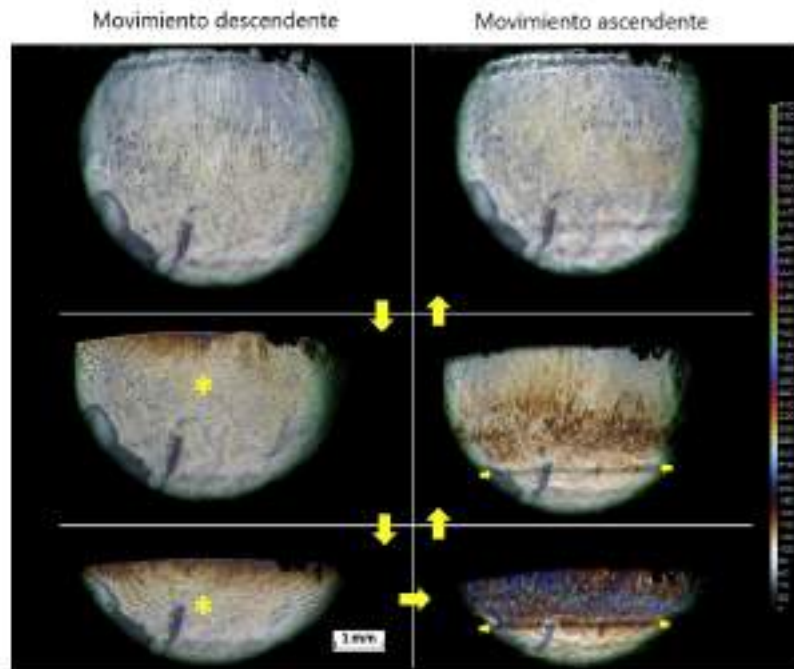


Figura 1.7: Dinámica de la película lagrimal. Asteriscos amarillos: ondulaciones de la película lagrimal. Flechas amarillas pequeñas: punto de inflexión.

que en la imagen adquieren una tonalidad marrón.

Se ha especulado mucho acerca de los mecanismos que producen las alteraciones en la dinámica de la película lagrimal y estos mecanismos han dado lugar a distintos tipos de ojo seco, sin embargo, en muchas ocasiones se asume que estos se superponen y no es fácil definir el factor casual principal.

1.3. Las Glándulas de meibomio

Las glándulas de meibomio (GM) son un tipo de glándulas con una estructura tubuloacinar y función holocrina localizadas en el borde tarsal superior e inferior (figura 1.8). Tenemos unas 30 - 40 aproximadamente en el párpado superior con una longitud media de 5,5 mm y unas 20 - 30 aproximadamente en el inferior (Nichols et al., 2011) de una longitud media de 2 mm con un volumen de 26 μL y 13 μL respectivamente (Greiner et al., 1998). Fueron descubiertas y descritas por primera vez en 1666 (Meibom, 1992) por el físico alemán Meibom y su anatomía y mecanismos de secreción se parecen a los de una glándula sebácea (Botek y Lookingbill, 2001).



Figura 1.8: Glándulas de meibomio.

Se encargan de la secreción de un componente lipídico denominado *meibomio* (Nicolaidis et al., 1981) producido por el meibocito (Hwang, Parfitt, Brown, y Jester, 2017), que se expulsa a la superficie ocular por medio de un sistema de conductos que terminan en uno común central con un orificio en el borde palpebral (figura 1.9) (Obata, 2002). Las glándulas están reguladas por un gran componente hormonal, factores de crecimiento y neurotransmisores gracias al estímulo del Sistema Nervioso Parasimpático (SNP) a través del ganglio pterigopalatino y el Sistema Nervioso Simpático (SNS) a través del ganglio cervical superior.

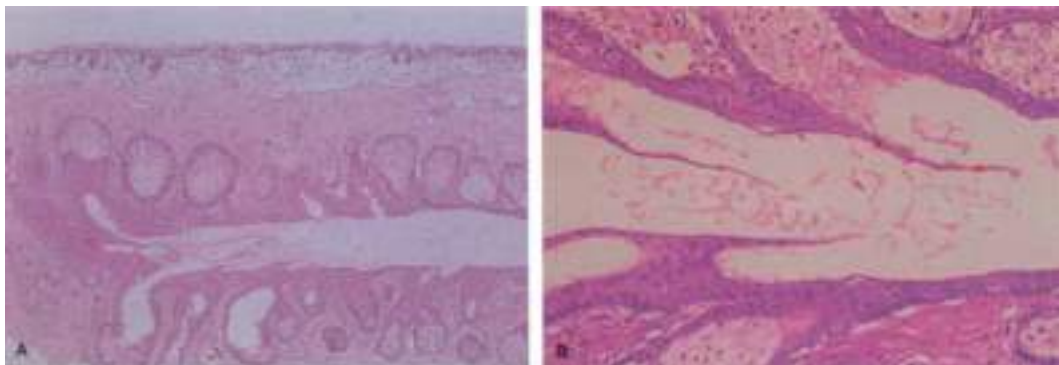


Figura 1.9: Tinción con hematoxilina y eosina de una glándula de meibomio. Ducto central rodeado de acinos y compuesto por epitelio escamoso estratificado queratinizado. **A.** Magnificación 20x. **B.** Magnificación 50x.

El *meibomio* está constituido por lípidos polares como son los ácidos grasos libres, fosfolípidos, esfingomielinas y ceramidas entre otros, así como de lípidos no polares como los

ésteres de cera, ésteres de colesterol, colesterol libre y triglicéridos. La mayoría de estos lípidos son complejos y presentan uno o más enlaces éster, por lo que serán modificados por enzimas hidrolíticas de bacterias comensales en ácidos grasos libres, monoglicéridos y diglicéridos (Butovich, 2017). Su grado de fusión varía en torno a los 22,5 - 45°C, pero los factores medioambientales pueden alterar sus propiedades.

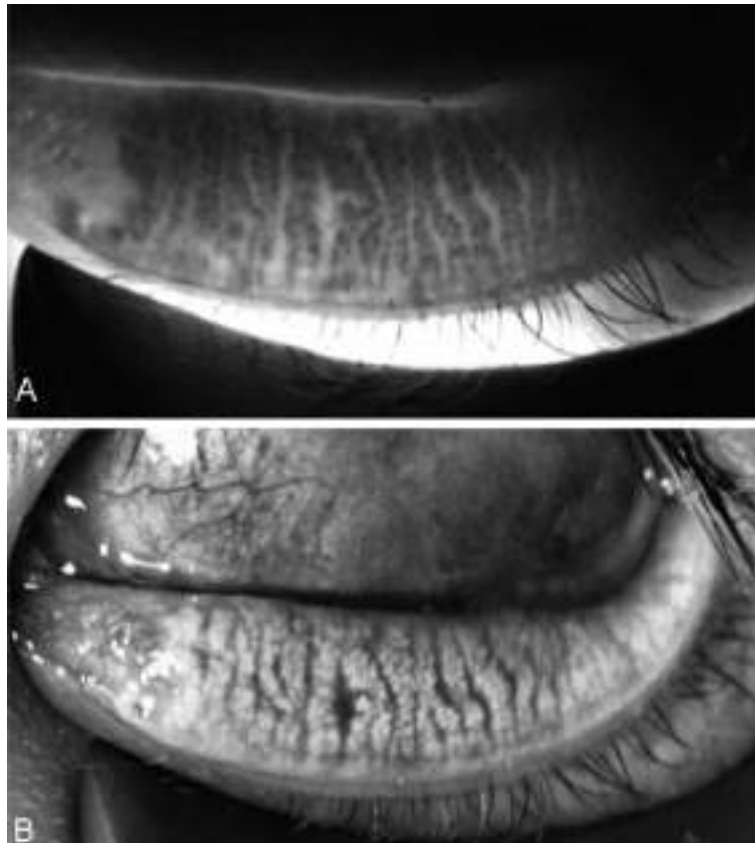


Figura 1.10: Meibografía mediante luz infrarroja **A.** Meibografía de transiluminación (las GM se ven como áreas oscuras). **B.** Meibografía de no contacto (las GM se ven como áreas brillantes).

Las GM se pueden visualizar en el examen con lámpara de hendidura, sin embargo, se necesita de una meibografía para detectar alteraciones en su morfología y poder documentarlas. Las primeras meibografías realizaban la transiluminación de las GM a través de la piel del párpado evertido con la ayuda de una luz como la utilizada en la cirugía vitreo-retiniana y su observación en una lámpara de hendidura, sin embargo, resultaba molesto para el paciente y solo permitía iluminar pequeñas áreas. La técnica fue mejorada al incorporar a la lámpara una luz infrarroja mostrando la glándula como un área oscura. Los últimos aparatos permiten

realizar la meibografía mediante un método de no contacto mostrando la glándula como un área de alta reflectividad (figura 1.10) (Kim, Eom, y Song, 2018). Hoy, es la más utilizada por ser más cómoda para el paciente y por estar disponible en lámparas de hendidura.

2 | Patología de la superficie ocular. El Síndrome de Ojo Seco

2.1. Definición y clasificación

La patología de superficie ocular abarca aquellas enfermedades que involucran los párpados, la conjuntiva y la córnea, entre las cuales se encuentra el Síndrome de Ojo Seco (SOS) (M. A. Lemp y Foulks, 2007). El ojo seco fue descrito por primera vez por el National Eye Institute (NEI) en 1995 como un trastorno de la película lagrimal debido a un déficit de lágrimas o a su evaporación excesiva, causando daño sobre la superficie ocular y síntomas de discomfort (A. Lemp et al., 1995).

Esta definición hace referencia a dos términos diferentes de la lágrima, tanto a su cantidad como a su calidad. En 2007 aparece la primera definición revisada de ojo seco de la TFOS (Tear Film and Ocular Surface Society) DEWS (International Dry Eye WorkShop) (M. A. Lemp y Foulks, 2007) y habla de ella como una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que produce síntomas de malestar ocular, alteraciones en la agudeza visual e inestabilidad de la lágrima y que se acompaña con un aumento de su osmolaridad e inflamación de la superficie. Se menciona por primera vez la repercusión del ojo seco sobre la visión y aparecen los conceptos de hiperosmolaridad e inflamación, sin embargo, se habla de ellos como consecuencia y no como causa de la enfermedad.

No es hasta 2015 cuando tras reunirse de nuevo el comité se decide que la definición necesita de una nueva actualización para aclarar el papel de dicha inflamación e hiperosmolaridad. Se acuerda que es necesario especificar en la definición la etiología y reconocer los múltiples factores que intervienen en la enfermedad. Tras varios debates la TFOS DEWS II describe el ojo seco como (Craig et al., 2017):

Enfermedad multifactorial de la superficie corneal caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y acompañada por síntomas oculares en donde la inestabilidad de la película lagrimal, la hiperosmolaridad, la inflamación y daño de la superficie y las alteraciones neurosensoriales juegan diferentes roles.

Los datos epidemiológicos acerca de la prevalencia de la enfermedad por ojo seco son limitados debido a la falta de uniformidad en los criterios de su definición, sin embargo, hay estudios que sitúan su prevalencia en torno al 5 % y el 50 %, todos ellos muy heterogéneos. Lo que si se ha observado es que el ojo seco aumenta con la edad, siendo a partir de los 50 años más frecuente en mujeres y en poblaciones asiáticas (Stapleton et al., 2017). En España, gracias a estudios realizados en el Valle del Salnés (Galicia) se estima una prevalencia de ojo seco en torno al 11 % y de disfunción de glándulas de meibomio (DGM) en torno al 30,5 % en la población estudiada (Viso, Rodríguez-Ares, y Gude, 2009), (Viso, Gude, y Rodríguez-Ares, 2011).

Encontramos múltiples factores de riesgo asociados al ojo seco, desde medioambientales, uso de lentes de contacto y déficit de vitamina A hasta el uso de medicación tópica antiglaucomatosa con conservantes (cloruro de benzalconio (BAK)), antihistamínicos y antidepresivos, anticolinérgicos, retinoides sistémicos y alteraciones hormonales producidos por ejemplo durante los cambios menopaúsicos. También existen enfermedades sistémicas asociada a ojo seco, como la rosácea o el síndrome de Sjögren en donde se observa una infiltración inflamatoria de la glándula lagrimal.

La clasificación del ojo seco es útil para guiar el tratamiento (Craig et al., 2017). El NEI clasificó en un primer momento el ojo seco en acuodeficiente o evaporativo y propuso una subclasificación según factores etiológicos (Figura 2.1).

Un factor muy importante de nuestro trabajo es la inflamación que se observa en la superficie ocular en este tipo de pacientes y que además va a favorecer el fallo en la GM. Se han descrito diferentes patologías primarias inflamatorias de la superficie (conjuntivitis, usuarios de lentes de contacto, rosácea, síndrome de Stevens-Johnson) que conllevan una alteración en la función de la glándula (Mizoguchi et al., 2017).

El aumento del número de citoquinas e interleuquinas (IL) proinflamatorias en las lágrimas de pacientes con alteraciones de superficie corneal, entre ellas la IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN-gamma, TNF-alpha, IL-1beta y metaloproteinasas (MMP-9) se correlaciona mucho con la severidad de la inflamación. A estas interleuquinas se suman el factor de crecimiento epitelial (de sus siglas en inglés: epithelial growth factor: EGF) y la IL-12 en pacientes que también presentan DGM (Lam et al., 2009). En estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía de



Figura 2.1: Clasificación DEWS del ojo seco.

cataratas se observó un aumento de citoquinas inflamatorias con un agravamiento de la DGM (Jung et al., 2016).

2.1.1. Disfunción de las Glándulas de Meibomio

Las glándulas de meibomio se encargan de la secreción de un componente clave en la película lagrimal que es esta capa lipídica que estabiliza la lágrima y reduce su tasa de evaporación. El término Disfunción de Glándula de Meibomio (DGM) se acuña por primera vez en 1980 cuando Korb y Henriques describen la condición de obstrucción de la glándula responsable de la baja secreción del meibomio del margen palpebral (Korb y Henriquez, 1980).

Históricamente la DGM hacía referencia a un estado de inflamación e infección evidente. Hoy en día se acepta que estos signos inflamatorios pueden estar ausentes y se utiliza el término de DGM para hablar de la patología que afectan a la funcionalidad de la glándula y que puede originar problemas de superficie ocular, molestias oculares y ojo seco evaporativo. Dicha patología puede ser de origen congénito, neoplásico o inflamatorio entre otras causas.

La DGM se clasifica según el estado de la glándula, a saber, hiposecretora u obstrucción glandular e hipersecretora. Lo más frecuente es que se produzca una hiperqueratinización epitelial que conduce a la obstrucción, al estasis del meibomio y a la dilatación quística para finalmente producirse la atrofia acinar. A su vez la DGM obstructiva se clasifica según la presencia de inflamación (meibonitis y chalacion) o no. En la meibonitis y el chalacion, la proliferación de microorganismos favorece la obstrucción del meibomio y la liberación de citoquinas, además la activación de lipasas y esterases bacterianas hace que el meibomio se vuelva más viscoso y aumente su temperatura de fusión (Geerling et al., 2017).

En general las causas que llevan a la DGM se agrupan en *factores intrínsecos* como la ausencia congénita de glándulas en el Síndrome de Turner, la edad, la cual favorece la atrofia de las GM y la alteración de la composición del meibomio, ciertas patologías que favorecen la DGM como la inflamación del borde palpebral en las blefaritis anteriores y posteriores y enfermedades sistémicas como el Síndrome de Sjögren o la rosácea ocular. Los *factores extrínsecos* implicados en la DGM incluyen, factores medioambientales como la desecación, estados hormonales de depleción de andrógenos, uso de fármacos orales como los retinoides, medicación tópica como los fármacos antiglaucomatosos (beta-bloqueantes, análogos de prostaglandinas o inhibidores de la anhidrasa carbónica), uso de lentes de contacto, la microflora de la superficie ocular y cirugías oculares (Chhadva, Goldhardt, y Galor, 2017).

Los cambios morfológicos de la glándula se exploran por medio de la lámpara de hendidura o a través de una meibografía ya comentada anteriormente. En la exploración con lámpara de hendidura en consulta podemos observar hallazgos que varían desde hiperemia y telangiectasias (Al-Balbeesi, Almukhadeb, Halawani, Saif, y Al Mansouri, 2019), queratinización del borde palpebral, obstrucción o dilatación de los orificios glandulares, espuma del borde de los párpados y hasta modificaciones en la posición del orificio. La secreción del meibomio se explora aplicando un cierto grado de presión sobre el borde palpebral y observando su fluidez y coloración. En las personas sanas, el meibomio tiene una coloración clara y se expresa fácilmente mientras que en pacientes con DGM, el meibomio presenta una coloración viscosa y amarillenta y es difícil de expresar (figura 2.2).

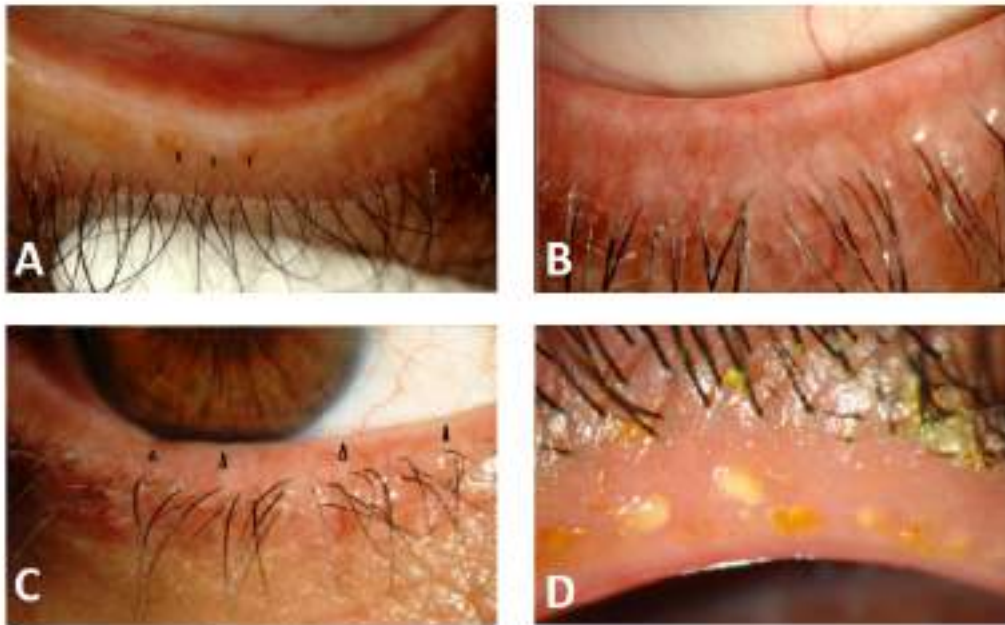


Figura 2.2: Signos clínicos de la DGM. **A.** Glándulas obstruidas. **B.** Telangiectasias palpebrales. **C.** Irregularidades del margen palpebral interno. **D.** Expresión del meibomio.

Es frecuente asumir que estos cambios se correlacionan con las alteraciones funcionales de la glándula y la sintomatología, pero esta ley no siempre se cumple y en fases iniciales se puede producir la obstrucción de la glándula, disminuyendo su secreción, pero sin mostrar cambios en la anatomía.

2.2. Métodos diagnósticos del Síndrome de Ojo Seco

Existen multitud de métodos a la hora de evaluar al paciente con ojo seco, desde pruebas para su detección, para su evaluación y monitorización hasta pruebas para inclusiones en ensayos clínicos y seguimientos. Se recomienda que cuando se va a llevar a cabo una batería de pruebas diagnósticas, esta se haga siguiendo una secuencia lógica (Bron et al., 2007):

1. *Anamnesis y determinación de agudeza visual funcional y sensibilidad al contraste:* será importante recoger la información acerca de los síntomas y signos (lagrimeo, escozor, ojo rojo, sensación de cuerpo extraño, fotofobia y visión borrosa), factores exacerbantes, duración de los síntomas, uso de lentes de contacto, medicación concomitante, antecedentes

quirúrgicos y de enfermedades previas.

Se habla de agudeza visual funcional como aquella que presenta el paciente cuando realiza actividades como leer o conducir, por lo que se mide tras mantener los ojos abiertos unos 10 segundos. Es importante también la evaluación de la sensibilidad al contraste que se encuentra alterada en estos pacientes.

2. *Cuestionarios acerca de la sintomatología*: existen gran multitud, aunque no deben utilizarse como método único puesto que en ocasiones no existe relación lineal entre los signos y los síntomas. Entre otros contamos con:

- *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*: presenta una sensibilidad y una especificidad del 60 y 83 % respectivamente. Mide la severidad de los síntomas de superficie ocular (Schiffman, Christianson, Jacobsen, Hirsch, y Reis, 2000).
- *Impact of Dry Eye on Everyday Life. (IDEEL)*: está compuesto de 57 preguntas acerca de los síntomas de ojo seco, el impacto en la vida diaria y la satisfacción del paciente con el tratamiento prescrito (Abetz et al., 2011).
- *Dry Eye Related Quality of Life Score. (DEQS)*: consta de 15 preguntas sobre los síntomas de ojo seco, su grado de severidad y su repercusión en la vida diaria (Sakane et al., 2013).
- *National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire. (NEI VFQ-25)*: evalúa principalmente las repercusiones del ojo seco en la calidad de vida. Consta de 25 preguntas que evalúan la visión global, la visión lejana, la visión de cerca, la visión de color y la visión periférica, el dolor ocular, el desempeño social, la salud mental, dificultades de rol, el grado de dependencia y problemas en la conducción (Cm, 2001).
- *Standard Patient Evaluation of Eye Dryness. (SPEED)*: evalúa los síntomas de ojo seco a lo largo del tiempo, su frecuencia y gravedad (Ngo et al., 2013).
- *McMonnies*: pregunta sobre factores de riesgo de ojo seco como la edad, el sexo y el uso de lentes de contacto, así como sobre síntomas oculares. Presenta una pobre consistencia interna con una fiabilidad y validez justa (Nichols, Nichols, y Mitchell, 2004).

- *EVA* (Escala visual analógica) (Visual Analogue Scale: VAS): tiene la ventaja de evaluar cada ojo por separado, consta de 4 ítems acerca de la sintomatología de ojo seco (quemazon/hormigueo, sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular y dolor). Su puntuación varía de 0 a 100 (Bijur, Silver, y Gallagher, 2001).

A pesar de su número, tan solo los dos primeros han sido validados para realizar una evaluación subjetiva (Grubbs Jr, Tolleson-Rinehart, Huynh, y Davis, 2014) de ojo seco, por lo que, en la mayoría de las ocasiones, tenemos que hacer uso de test más objetivos. En la práctica clínica, las pruebas utilizadas habitualmente para medir la calidad de la película lagrimal (historia clínica de la sintomatología, tiempo de ruptura de la lágrima, tinción corneal con fluoresceína o rosa bengala y prueba de Schirmer) carecen de reproductibilidad y fiabilidad. A causa de esto, varios métodos de investigación han sido desarrollados, algunos más fácilmente accesibles al uso clínico y otros utilizados en el campo de la investigación (Herbaut et al., 2019) como son la osmolaridad de la lágrima o la interferometría que analiza in vivo el grosor de la capa lipídica de la película lagrimal y su distribución.

3. *Exploración con lámpara de hendidura*: examen externo evaluando alteraciones palpebrales, cambios del margen, borde de las pestañas, punto lagrimal, alteraciones de las glándulas de meibomio, características de la película lagrimal (altura del menisco, calidad de la lágrima, presencia de filamentos) y finalmente cambios conjuntivales y corneales.

La superficie corneal se ha de evaluar mediante métodos de tinción y aplicando el uso de escalas estandarizadas como la escala de *Van Bijsterveld* que se realiza mediante tinción con verde de lisamina evaluando la conjuntiva bulbar y la córnea o el sistema *Oxford* mediante tinción con fluoresceína (figura 2.3) (Chun, Yoon, Kim, y Park, 2014) que permite detección de pequeños cambios en ensayos clínicos (Bron, Evans, y Smith, 2003).

4. *Estabilidad de la película lagrimal*: se mide a través de su tiempo de ruptura (Break-up time (BUT)). El BUT se estima aplicando una gota de fluoresceína en tira en el fondo de saco inferior y posteriormente midiendo el tiempo transcurrido desde el último parpadeo hasta la aparición de la primera discontinuidad por medio de un haz ancho de luz cobalto. En sujeto sano se considera normal un valor superior a 10 segundos.
5. *Test de Schirmer*: evalúa la producción de lágrimas, aunque en la mayoría de los casos genera resultados variables, por lo que no debe usarse como único criterio para el diag-

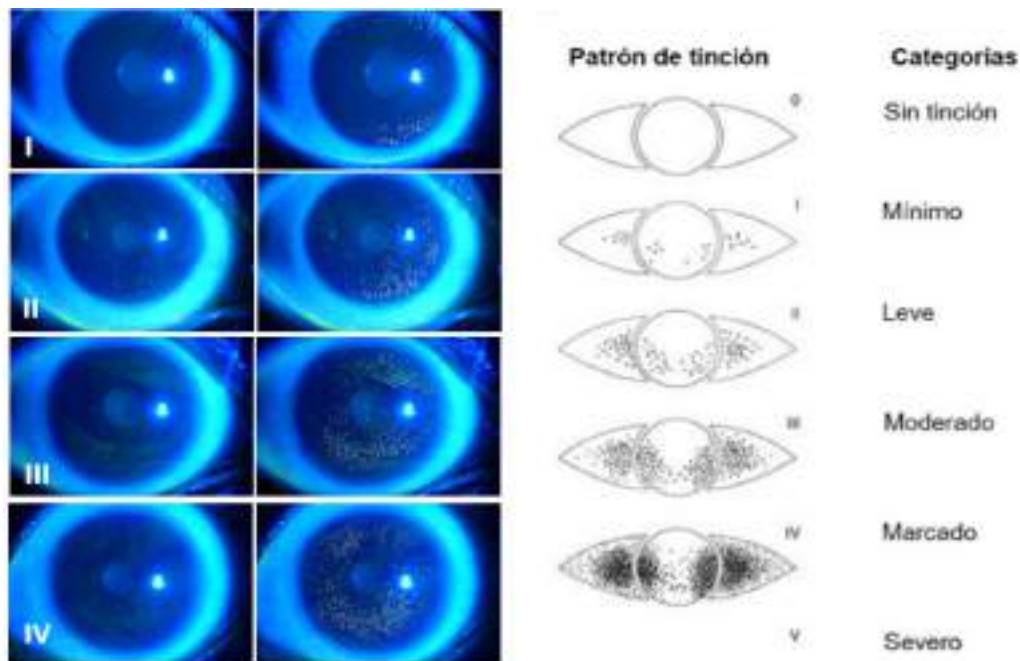


Figura 2.3: Escala Oxford. A la izquierda observamos la imagen in vivo con su análisis fotográfico digital a su lado y a la derecha su correspondiente graduación Oxford.

nóstico. Se realiza colocando una tira de papel milimétrico estandarizada de 5 mm de ancho por 30 mm de largo en la parte externa del párpado inferior y midiendo la cantidad de producción de lágrima generalmente durante 5 minutos. La prueba de Schirmer tipo 1 se realiza sin la aplicación de anestesia tópica y mide la secreción total a diferencia del tipo 2 que se realiza previa instilación de anestésico, mide la secreción basal y arroja resultados más variables (Clinch, Benedetto, Felberg, y Laibson, 1983). En general se utiliza para el diagnóstico de ojo seco acuodéficiente considerándose normal un límite mayor de 10 mm a los 5 minutos en la prueba sin anestesia.

6. *Osmolaridad*: definida como la cantidad de solutos disueltos en una muestra. La hiperosmolaridad se considera característica de la sequedad ocular, pero también los pacientes con ojo seco van a presentar un aumento de su variabilidad debido a una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal. Se ha desarrollado un dispositivo capaz de medir la osmolaridad mediante una técnica de impedancia eléctrica. La osmolaridad normal varía desde 270 a 312 mOsm/l, por lo que valores superiores se consideran sugestivos de ojo seco evaporativo. La medida de la osmolaridad presenta gran valor predictivo positivo en el diagnóstico de ojo seco evaporativo, posee una sensibilidad del 73 % y una especificidad

del 92 % (M. A. Lemp et al., 2011). Uno de los últimos ensayos clínicos publicado sugiere que los cambios en la osmolaridad pueden preceder a los hallazgos clínicos (Mathews et al., 2017).

Tradicionalmente los métodos diagnósticos que se utilizaban iban más enfocados al diagnóstico del ojo seco acuodeficiente. Con el paso del tiempo y la aparición de nuevas tecnologías han aparecidos métodos que permiten el análisis completo de la capacidad de producción de la lágrima y la calidad de la película lagrimal como es el Oculus Keratograph 5M®.

2.2.1. El Oculus Keratograph 5M

El Oculus Keratograph 5M® (K5M) (Oculus, Wetzlar, Alemania) se trata de un topógrafo corneal avanzado basado en discos de Plácido con un sistema de iluminación por diodos y una cámara de alta resolución (figura 2.4). Analiza varios parámetros importantes de la superficie ocular por medio de distintos softwares:

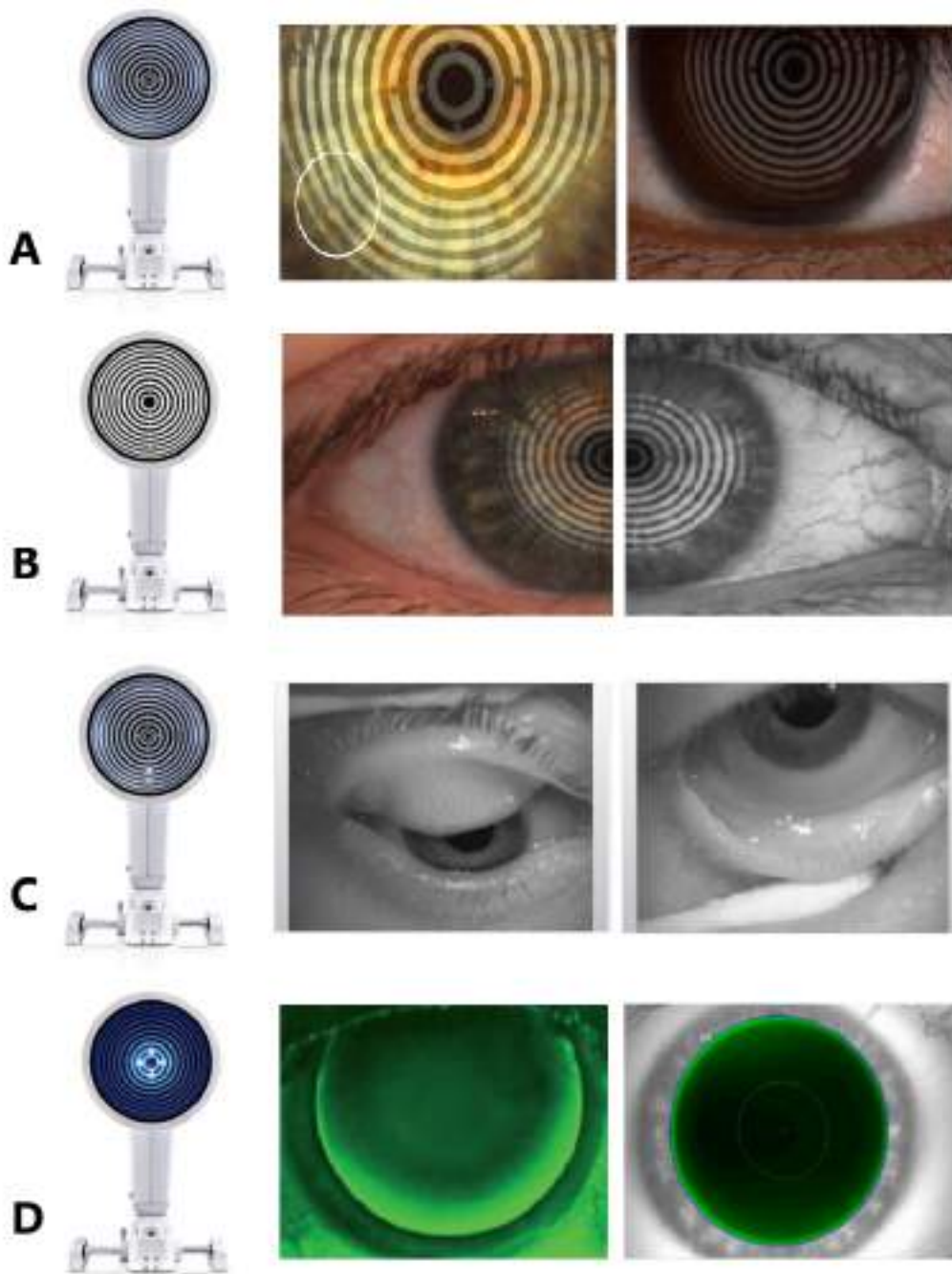


Figura 2.4: Representación de los softwares del Keratograph. **A.** TF-Scan. **B.** R-Scan. **C.** Meibo-Scan. **D.** Software base.

- *El Tear-Film Scan (TF-Scan)*: se realiza mediante una iluminación blanca que va a permitir explorar la *capa lipídica* de la película e incluso realizar un registro en vídeo. Este sistema de iluminación junto con la luz infrarroja también se utiliza para determinar de manera objetiva la *altura del menisco lagrimal (AML)* y evaluar la cantidad de película

lagrimal por medio de un análisis incorporado (figura 2.5).

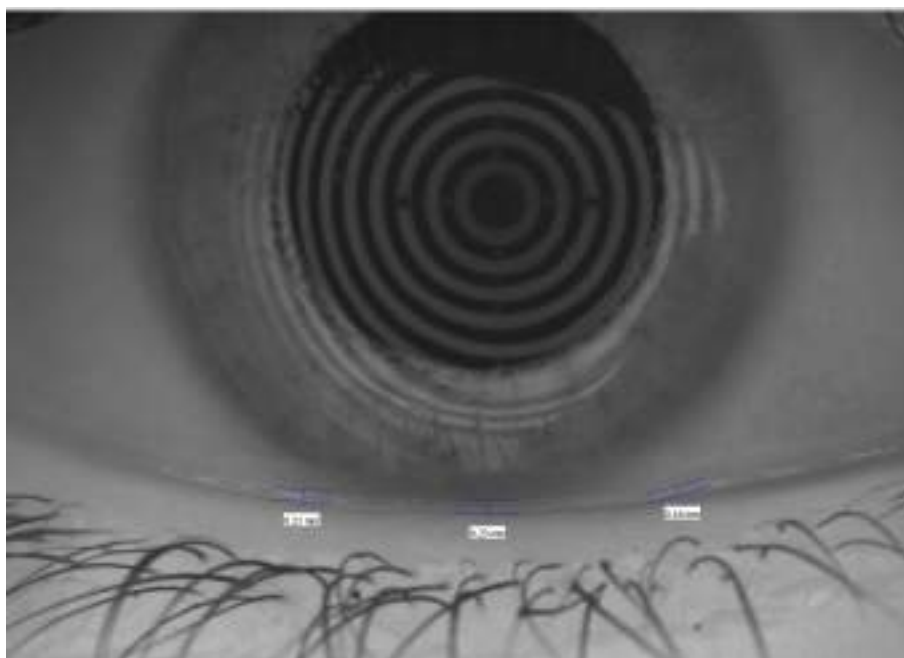


Figura 2.5: Medición de la altura del menisco lagrimal.

Una de las aplicaciones más útiles del Keratograph es su capacidad para realizar el *análisis no invasivo del tiempo de ruptura* (*non-invasive tear break-up time, NITBUT*) a través de una luz blanca o infrarroja.

El NITBUT es la prueba clínica con mayor sensibilidad y especificidad para el ojo seco (Bron et al., 2007). Tiene alta capacidad de predictibilidad y repetibilidad, una sensibilidad del 84,1 % y una especificidad del 75,6 % (Hong et al., 2013). Consiste en la reflexión de una fuente de luz sobre la córnea cuya disrupción indicará una ruptura. El sistema consta de 200 luces LED (las cuales emiten poco calor para disminuir alteraciones térmicas) que se proyectan sobre la córnea en 22 anillos de Plácido. Se pide al paciente que parpadee 2 veces con lo cual comienza la medición en vídeo que se detiene cuando se produce una gran distorsión de los anillos de Plácido o tras un nuevo parpadeo. El resultado final será una imagen del mapa corneal con el primer tiempo de ruptura en donde la gama de colores rojos y anaranjados corresponden al tiempo más corto (Best, Drury, y Wolffsohn, 2012) (figura 2.6).

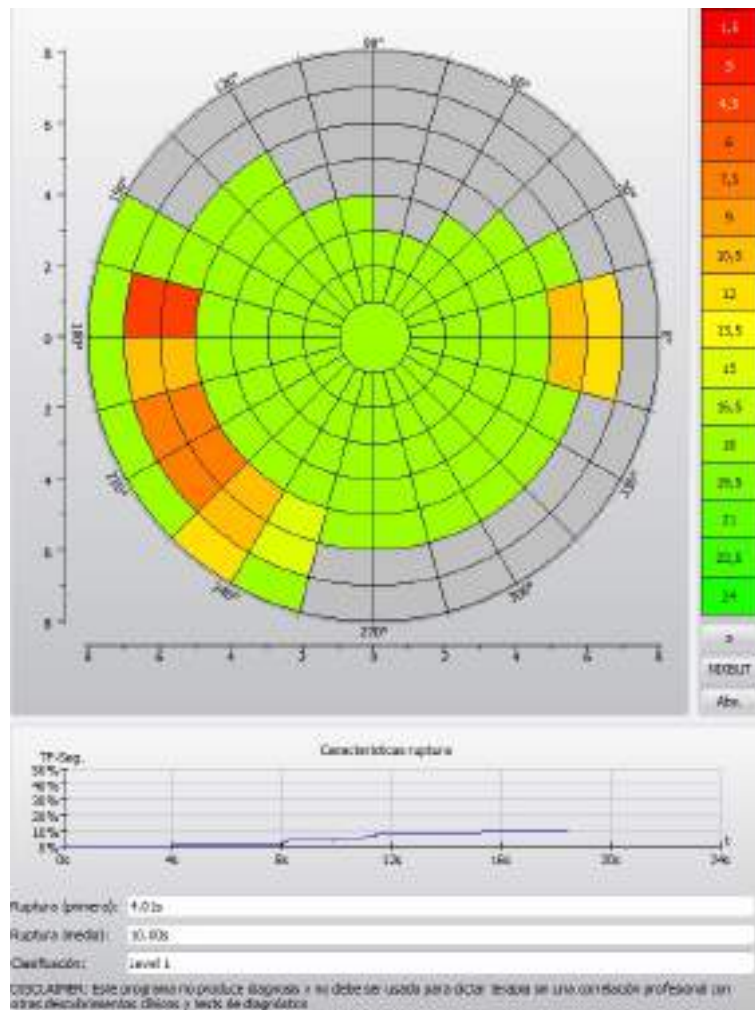


Figura 2.6: Medición del NITBUT. Imagen topográfica en tiempo real, con primera ruptura a las 9. La zona inferior muestra el progreso de las rupturas a lo largo del tiempo.

- *El Redness Scan (R-Scan)*: se vale de la luz blanca para detectar objetivamente el *grado de hiperemia* ciliar y conjuntival y posteriormente aplicar fórmulas para su clasificación (figura 2.7).

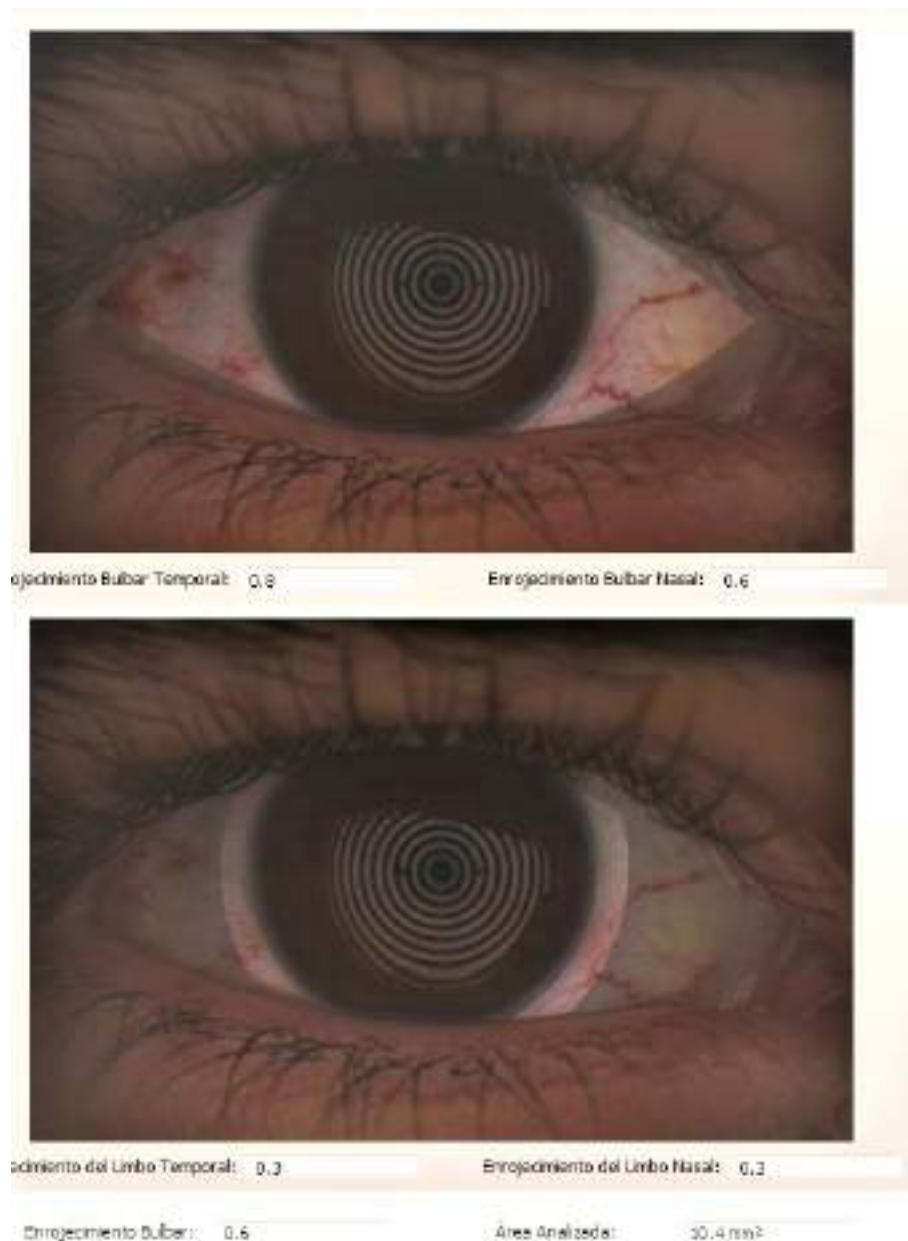


Figura 2.7: Medición del enrojecimiento bulbar y limbar.

- *El Meibo-Scan*: realiza una imagen fotográfica de las GM mediante meibografía infra-roja previa eversión palpebral y posteriormente permite comparar la foto con una escala estandarizada (figura 2.8).

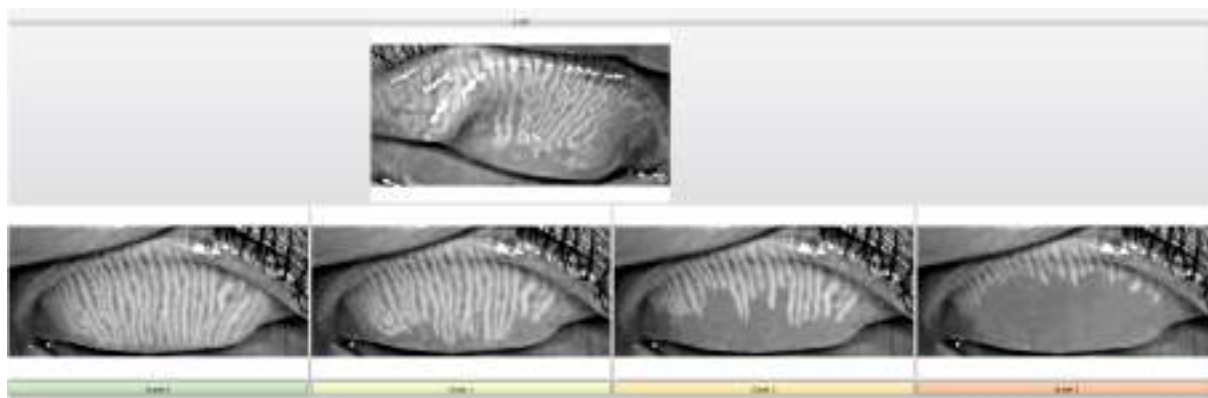


Figura 2.8: Meibografía de párpados superiores.

Por último, presenta un software base que permite realizar topografías corneales y adaptaciones de lentes de contacto, así como también viene integrado un cuestionario OSDI que junto con las medidas anteriores (ALM, NITBUT, hiperemia y meibografía) realiza un gráfico de la severidad del ojo seco pentagonal (figura 2.9).

2.3. Manejo del Síndrome de Ojo Seco

Los avances en la comprensión de la enfermedad han ampliado las opciones terapéuticas, pero en la mayoría de los casos el tratamiento puede llegar a ser frustrante puesto que muchas veces los síntomas no se acompañan con los signos de la enfermedad. El manejo incluye distintas opciones en función de su etiología y gravedad (Jones et al., 2017):

1. *Medidas conductuales:* entre ellas se incluye el aumento del consumo de agua y líquidos, suplementos de ácidos grasos esenciales como omega-3, suspender el hábito tabáquico, medidas higiénico - posturales como colocar las pantallas de visualización más bajas para disminuir la hendidura palpebral y evitar la desecación, evitar entornos fríos, secos o corrientes de aire, limpieza palpebral, etc. Cobran especial importancia la limpieza palpebral y la aplicación de calor local. Se ha observado eficaz la limpieza palpebral con aceite de árbol del té como tratamiento de la colonización por Demodex.
2. *Sustitutos lagrimales:* bien sean lágrimas artificiales, sustitutos biológicos como el suero autólogo o el plasma rico en factores de crecimiento y en ocasiones otros agentes muco-

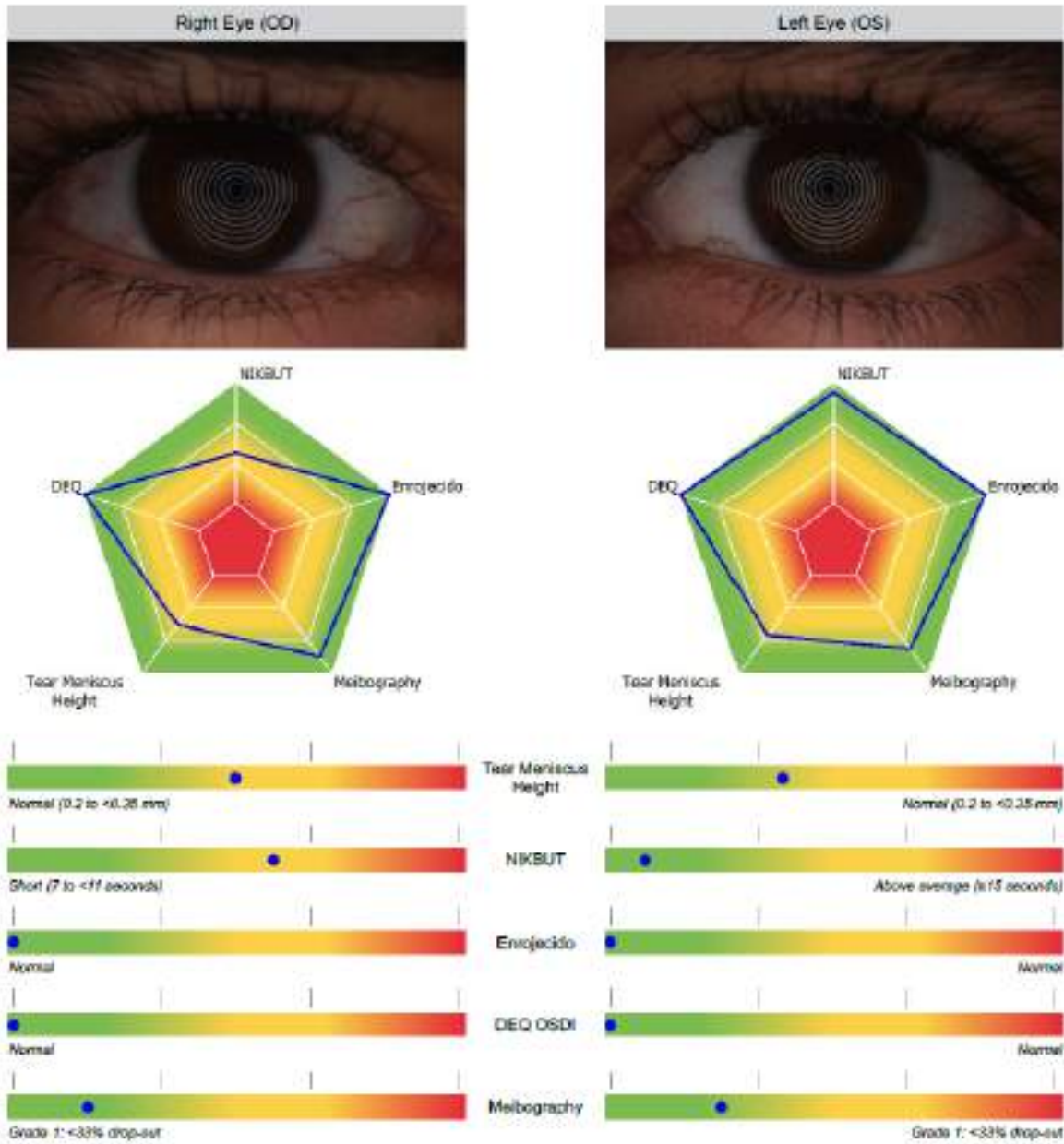


Figura 2.9: Gráfico pentagonal de severidad del Ojo Seco del Keratograph.

líticos como la acetilcisteína con efecto beneficioso sobre los síntomas subjetivos del ojo seco.

3. *Antiinflamatorios*: mejoran tanto los síntomas como los signos, no obstante, no está recomendado su uso a largo plazo. Entre ellos destacan:

- Los corticoides tópicos, los cuales solo se recomiendan durante las agudizaciones y los episodios de orzuelos.
- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- La ciclosporina tópica al 0,05 % que inhibe los factores de transcripción para la activación de linfocitos T y citoquinas. Se ha demostrado un aumento estadísticamente significativo en la prueba de Schirmer a los 6 meses y se considera efectivo su uso cada 12 horas para el tratamiento de la sequedad ocular (Lallemand et al., 2017).
- Antibióticos como la doxiciclina que debido a sus propiedades antiinflamatorias disminuye las citoquinas y moléculas como las metaloproteinasas (MMP-9), así como la producción de lipasas de la flora bacteriana. Los macrólidos como la azitromicina también actuarían disminuyendo el número de bacterias y la inflamación conjuntival.
- El lifitegrast al 5 % es un antagonista del antígeno 1 asociado con la función de los linfocitos (LFA-1) el cual se une a la molécula de adhesión intracelular del ligando 1 (ICAM-1), por lo que es capaz de disminuir la inflamación y la activación de células T. Su uso ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y se ha demostrado beneficioso tras 3 meses (Holland et al., 2017) a falta de analizar sus efectos a largo plazo.

4. *Estimulantes lagrimales*: también llamados secretagogos, son fármacos comercializados que se encargan de estimular la producción de lágrima. Dentro de los fármacos tópicos que estimulan la capa lipídica el que se encuentra más en investigación se trata del Factor de Crecimiento de Insulina (del inglés; insuline growth factor: IGF-1). Entre los secretagogos orales, el más utilizado es la pilocarpina oral o el cevimeline para la enfermedad de Sjögren, ambos agonistas colinérgicos.

5. *Medidas de retención de la lágrima*: este apartado incluye el uso de lentes de contacto

especiales o bien la oclusión de los puntos lagrimales o los canaliculos, lo cual ya está reservado para ojos secos severos pues algunos autores sugieren que disminuye la producción de lágrimas y aumenta la concentración de citoquinas inflamatorias en la película, además de que el procedimiento no está exento de efectos adversos. En casos extremos se pueden plantear tarsorrafias.

6. Procedimientos sobre las GM (Sabeti, Kheirkhah, Yin, y Dana, 2020):

- *Expresión de las glándulas*: consiste en la apertura mecánica de la glándula ya sea mediante su sondaje o calentamiento para favorecer la fluidificación del meibomio. La fluidificación se puede llevar a cabo mediante compresas calientes o dispositivos electrónicos como el LipiFlow® (Johnson & Johnson, EEUU) (dispositivo que se coloca sobre ambos párpados y aplica calor por dentro y fuera simultáneamente).
- *Terapia con Luz Pulsada Intensa*: un método seguro y eficaz del cual hablaremos más adelante.

3 | La Cirugía Refractiva Corneal

Se habla de cirugía refractiva para referirnos a todos aquellos procedimientos quirúrgicos que tienen como finalidad mejorar el estado refractivo del ojo hasta la emetropía y obtener la mejor agudeza visual sin necesidad de corrección óptica para el paciente.

La refracción se define como la capacidad para conjugar la retina con el infinito óptico. El ojo presenta dos estados de refracción, la *emetropía* en donde el punto remoto conjugado con la retina se encuentra en el infinito y los rayos de luz quedan enfocados sin necesidad de ningún tipo de acomodación. Y la *ametropía* que se define como la ausencia de emetropía.

Las ametropías se pueden clasificar según el desajuste entre la potencia óptica y la longitud del ojo en: *miopía* (potencia óptica excesiva en donde los rayos se enfocan delante de la retina), *hipermetropía* (potencia óptica insuficiente en donde los rayos quedan enfocados detrás de la retina) y *astigmatismo* (los rayos no se enfocan en un único punto debido a variaciones en la curvatura de la córnea o del cristalino). La cirugía refractiva corneal busca conjugar el infinito óptico con la retina modificando la curvatura de la córnea para cambiar su poder de convergencia (Alió del Barrio, Wilkins, Cochener, Ang, et al., 2019) (figura 3.1).

La cirugía refractiva se divide a grandes rasgos en dos grupos, a saber, las técnicas corneales y las técnicas intraoculares. No profundizaremos en estas últimas por no ser objeto de nuestro estudio. Los procedimientos corneales o queratorrefractivos abarcan también un amplio abanico de cirugías entre las que se encuentran la cirugía de incisiones, técnicas de ablación láser e implantes intraestromales (Hamill, 2020). Nos centraremos en las técnicas de ablación láser.

3.1. Evolución histórica

El primer trabajo pionero en la cirugía refractiva moderna fue el realizado por Barraquer en 1964 al combinar las técnicas lamelares con el desarrollo de los primeros queratotomos para sustraer tejido estromal corneal para su posterior remodelación en frío y corrección de ametropías altas (Barraquer, 1964). Barraquer introduce el término *queratomiélsis* (de origen griego; querato: córnea y miélsis: esculpir). Posteriormente Ruiz y Rowsey modifican la técnica al

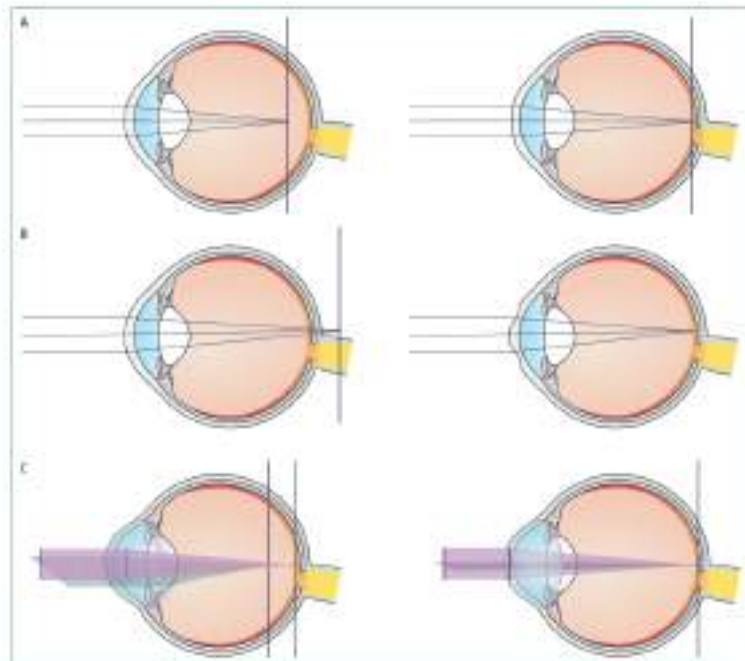


Figura 3.1: **A.** Corrección de miopía mediante ablación central para reducir su poder de convergencia. **B.** Corrección de hipermetropía mediante ablación de media periferia corneal para incrementar el poder de convergencia. **C.** Corrección de astigmatismo para restaurar la forma corneal esférica mediante diferentes ablaciones para aplanar el meridiano más curvo y curvar el meridiano más plano.

utilizar microquetaromos automatizados para la extirpación posterior del tejido desde el lecho corneal y no desde el flap, es decir, la realización de la *queratomielisis in situ* (Ruiz y Rowsey, 1988).

Las técnicas de ablación láser surgen por primera vez tras el desarrollo de la tecnología *excimer* durante la década de los 80. El fundamento principal de todos los láseres consiste en una fuente de radiación que puede ser sólida, líquida o gaseosa y que es estimulada para emitir una forma de energía luminosa que será amplificada y dirigida hacia un objetivo. De acuerdo con el tipo de radiación, puede tener diferentes efectos en el tejido corneal, a saber, fotoablación, fotodisrupción o fotocoagulación (Hamill, 2020). La denominación *excimer* proviene de dímero excitado. El excímer utiliza los gases del argón y del flúor para generar un haz de luz ultravioleta con una longitud de onda de 193 nm. Esta luz rompe los enlaces moleculares de las proteínas, glucosaminoglicanos y ácidos nucleicos de la córnea (Manche, Carr, Haw, y Hersh, 1998) lo cual se conoce como fotoablación. El láser excímer presenta la capacidad de producir la ablación con una precisión submicrónica clave para la seguridad y eficacia, presentando

además una capacidad de penetración corneal baja con nulo carácter mutagénico.

La primera vez que se introduce el láser excímer en cirugía refractiva es en el año 1983 por Trokel (Trokel, Srinivasan, y Braren, 1983), pero los primeros ensayos clínicos aprobados por la FDA fueron realizados por el grupo de L'Esperance (L'Esperance Jr et al., 1988) los cuales llevaron a cabo la realización de una queratectomía fotorrefractiva (PRK) en un ojo ciego. Es en 1989 cuando se publica por primera vez una PRK con láser excímer en un paciente con miopía (McDonald et al., 1989). La queratomielisis asistida por láser o LASIK aparece en la década de los 90 tras los trabajos de Pallikaris (L. G. Pallikaris, Papatzanaki, Stathi, Frenschock, y Georgiadis, 1990) y Buratto (Buratto, Ferrari, y Genisi, 1993), los cuales integran las técnicas laminares con el láser excímer.

Desde su aprobación por la FDA en 1995, el láser excímer ha ido sufriendo una serie de modificaciones en su diseño hasta el día de hoy donde los láseres funcionan por puntos flotantes (0,5 - 2 mm de diámetro) con seguimiento ocular que permiten ablaciones guiadas por frentes de onda. La ablación personalizada permitirá corregir las aberraciones de alto orden y proporcionar una mejor calidad visual (Visser et al., 2011).

3.2. Procedimientos quirúrgicos

En términos generales, los procedimientos láseres se clasifican en técnicas de ablación de superficie y técnicas lamelares.

3.2.1. Técnicas de ablación de superficie

La ablación de superficie permite que el láser actúe directamente sobre el estroma superficial de la córnea, es decir, sin la creación previa de un colgajo, con lo que evitamos realizar un corte lamelar, se mantiene un lecho residual de mayor espesor y se disminuye el impacto sobre la integridad biomecánica de la córnea (Sánchez-Di Martino y Oca del Valle, 2012).

Este procedimiento produce la ablación de la membrana de Bowman y los queratocitos del estroma anterior motivo por el cual los pacientes van a presentar un tiempo de recuperación más lento y doloroso con un mayor riesgo de cicatrización corneal y haze (Na et al., 2012) (Alió del

Barrio et al., 2019). El uso de Mitomicina - C a bajas dosis (0,02 % - 0,04 %) disminuye el riesgo de haze (D. H. Lee et al., 2005), (Pak, Lee, Tchah, et al., 2004).

Las técnicas de ablación de superficie se dividen en la actualidad en tres según el manejo del epitelio antes de la ablación, a saber, la queratectomía fotorefractiva (PRK), el LASEK (láser subepitelial keratomileusis) y el EpiLASIK (epipolis laser in situ keratomileusis) (Taneri, Weisberg, y Azar, 2011).

En la *PRK* (figura 3.2), el epitelio se retira dejando un defecto central de 6 - 8 mm de diámetro que cicatriza en la primera semana por migración y división de células del epitelio circundante. La desepitelización se puede llevar a cabo de forma mecánica mediante una espátula, mediante el uso de alcohol diluido al 20 % o por medio del mismo láser excímer (PRK transepitelial) (Sakimoto, Rosenblatt, y Azar, 2006).

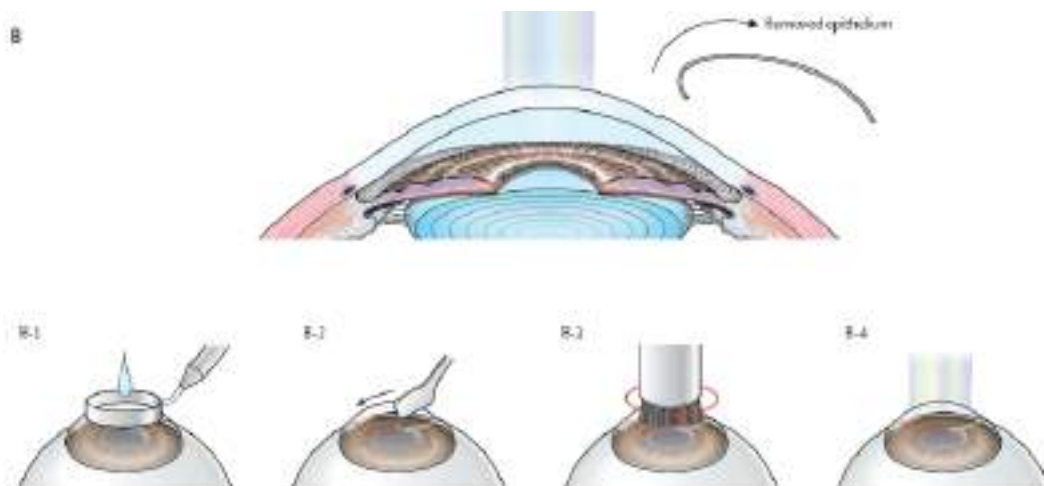


Figura 3.2: **B.** Procedimientos de ablación de superficie. **B-1.** Desepitelización con alcohol diluido. **B-2.** Desepitelización mecánica con espátula. **B-3.** Desepitelización con esponja. **B-4.** PRK transepitelial.

En el *LASEK* (Taneri, Zieske, y Azar, 2004) el epitelio se desplaza con alcohol diluido al 20 % y en el *EpiLASIK* (I. G. Pallikaris, Kalyvianaki, Katsanevaki, y Ginis, 2005) se retira con un microqueratomo que, en vez de cortar, separa mecánicamente el epitelio y lo deja a un lado, para recolocarlo una vez terminado el tratamiento con láser. Ambas técnicas se diferencian de la *PRK* en que la capa epitelial se colocará de nuevo tras la ablación del láser y será protegida mediante una lente de contacto terapéutica.

Estos procedimientos disminuyeron su popularidad en la década de los 90 tras la aparición del LASIK (Laser Assisted in Situ Keratomileusis) al obtener este, resultados similares con un tiempo de recuperación más rápido y menos doloroso. A pesar de ello, las operaciones de ablación de superficie se han ido incrementando en los últimos años sobre todo en pacientes con córneas delgadas o irregulares, distrofias de membrana basal o cirugías previas como queratoplastias penetrantes o queratotomías radiales (Hamill, 2020).

La cirugía mediante ablación de superficie presenta unos resultados a largo plazo similares a los del LASIK. Los estudios a largo plazo de PRK realizados han observado que entre el 55 % y el 81 % de los pacientes presentaban una refracción final en torno a una dioptría de la refracción objetivo, la cual fue estable durante el primer año de la cirugía. (Alió et al., 2008), (Koshimizu, Dhanuka, y Yamaguchi, 2010), (Guerin, Darcy, O'Connor, y O'Keeffe, 2012).

3.2.2. Técnicas lamelares con flap. El LASIK

El término LASIK deriva de las siglas "*Laser Assisted in Situ Keratomileusis*". El LASIK es un procedimiento en 2 fases (figura 3.3), la primera consiste en la creación de un flap o colgajo corneal y la segunda en la ablación del lecho estromal con láser excímer. El flap corneal estaría formado por epitelio, membrana de Bowman y una pequeña parte de estroma anterior. Su grosor varía entre 100 y 160 μm y su diámetro entre 8 - 9,5 mm. El flap se crea dejando una bisagra que normalmente queda en posición superior o nasal y que va a permitir su reposición tras la ablación (Alió del Barrio et al., 2019).

Hasta hace poco este flap era creado gracias a la ayuda de un anillo de succión que permitía fijar la córnea y un microqueratomo que realizaba el corte. Actualmente se ha generalizado el uso del *láser de femtosegundo* (LASIK por femtosegundo: FS-LASIK) aprobado por la Comunidad Europea en 2009 (figura 3.4) (Akhmanov, Vysloukh, y Chirkin, 1988) (Hamill, 2020) (que alude al tiempo que dura cada pulso, el cual es de 10^{-15} segundos). Este láser emite un haz de luz infrarrojo de 1053 nm de longitud de onda que transforma el tejido en plasma. La presión y la temperatura elevada hace que se produzcan numerosas microcavidades en el volumen focal del rayo láser, las cuales se fusionan generando el corte (proceso que se conoce como ruptura óptica inducida por láser) (Stern et al., 1989). El láser ha ido sustituyendo al microqueratomo al ofrecer mayor precisión en la creación del flap (J. K. Lee, Nkyekyer, y Chuck, 2009).

Por último, una vez desplazado el colgajo se procede a la fotoablación con el láser excímer (Sánchez-Di Martino y Oca del Valle, 2012).

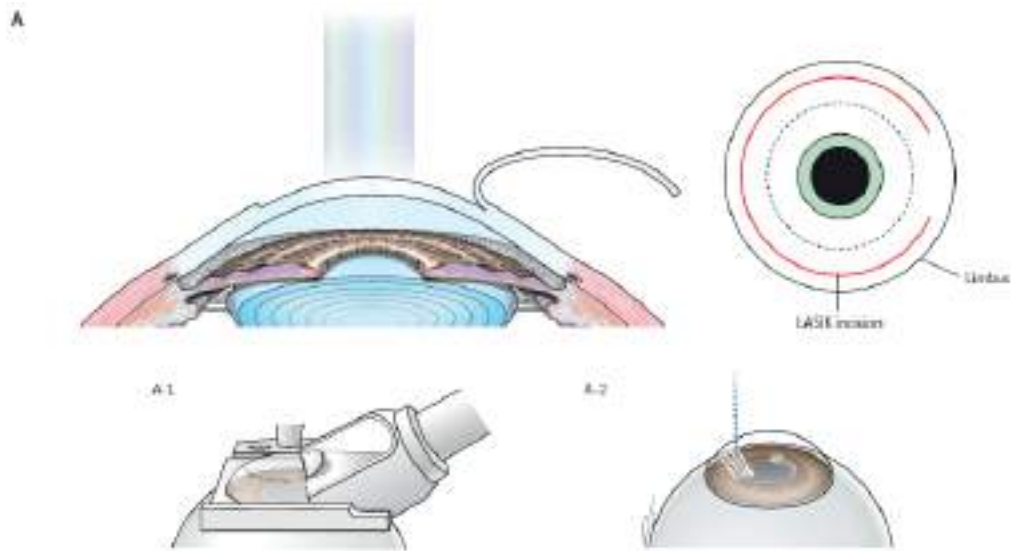


Figura 3.3: A. Procedimientos LASIK. A-1. Creación del colgajo con microqueratomo. A-2. Creación del colgajo con láser femtosegundo.



Figura 3.4: Láser de Femtosegundo.

Esta técnica permite una recuperación visual más rápida con una buena predictibilidad y menores molestias postoperatorias. El 95 - 100 % de los pacientes se encontraban en torno a una dioptría de la refracción objetivo y complicaciones como el crecimiento intraepitelial o la queratitis lamelar difusa fueron muy raras (Tomita, Waring IV, Magnago, y Watabe, 2013).

A largo plazo los resultados perdían algo de predictibilidad y los pacientes podían desarrollar complicaciones relacionadas con el flap, pero a pesar de ello, en torno al 78 - 88 % continúan con refracciones dentro de una dioptría de la refracción objetivo a los 10 años de seguimiento (Alio, Ortiz, Muftuoglu, y Garcia, 2009).

3.2.3. Técnicas lamelares sin flap. Extracción de lentículo por pequeña incisión

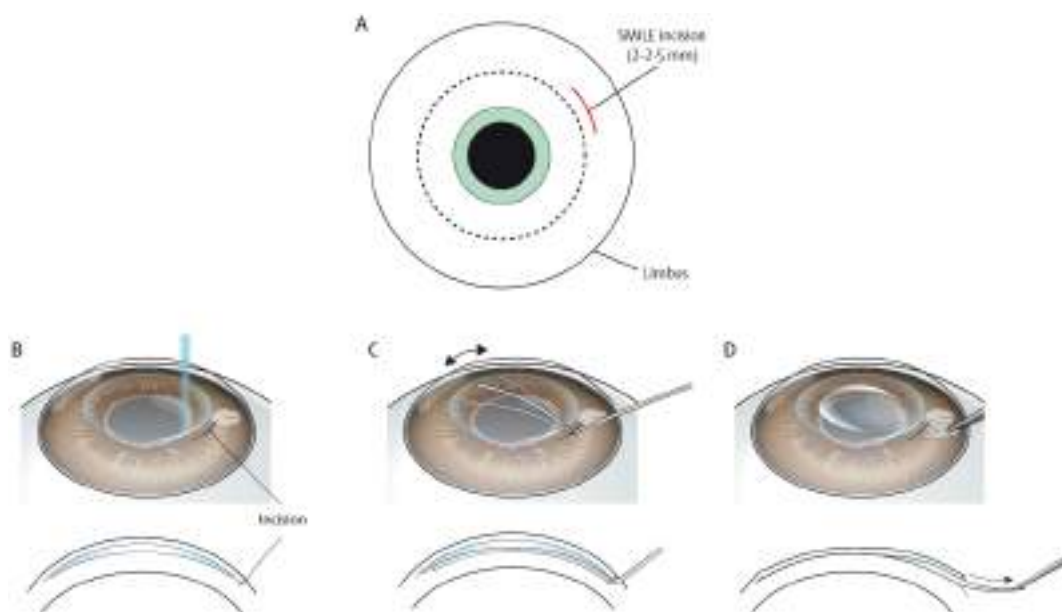


Figura 3.5: **A.** SMILE. **B.** Incisión corneal de 2 - 2,5 mm y creación del lentículo. **C.** Inserción de una espátula y disección del lentículo. **D.** Extracción del lentículo.

Tras la aparición de la tecnología láser femtosegundo en la cirugía refractiva corneal, se desarrolló una nueva técnica de cirugía sin colgajo y sin el uso del láser excímer. En las técnicas lamelares sin flap, en lugar de llevar a cabo una ablación, un lentículo con una forma deseada es tallado en el interior del estroma corneal por medio de la tecnología láser de femtosegundo y posteriormente es extraído a través de una incisión de pequeño tamaño. La técnica es conocida como Small-Incision Lenticule Extraction (SMILE) (figura 3.5).

SMILE ofrece unos resultados visuales equivalentes a LASIK en el tratamiento de la miopía y astigmatismo miópico con una menor experiencia en la hipermetropía. Presenta una serie

de ventajas respecto al LASIK, como es la mejor preservación de la biomecánica corneal y el teórico menor riesgo de ojo seco postquirúrgico al presentar menores requerimientos de energía láser.

No obstante, es una técnica que requiere una disección laminar manual dentro de la córnea, por lo que conlleva una mayor curva de aprendizaje además de presentar una recuperación visual más lenta que el LASIK (Alió del Barrio et al., 2019).

3.3. Efectos de la cirugía refractiva corneal sobre la superficie ocular

Toda cirugía ocular conlleva una alteración posterior sobre la superficie, entendiéndose como tal la unidad funcional formada por los párpados y glándulas asociadas, la conjuntiva y la córnea (M. A. Lemp y Foulks, 2007). Se han observado alteraciones de la función lagrimal tras la cirugía de cataratas (X.-M. Li, Hu, Hu, y Wang, 2007), estrabismo (Q. Li, Fu, Yang, Wang, y Li, 2015) y ptosis palpebral (Dailey, Saulny, y Sullivan, 2002).

La cirugía refractiva arroja unos resultados postoperatorios de satisfacción del paciente cercanos al 98,5 % (Solomon et al., 2009), pero a día de hoy persiste un especial interés en la alteración sobre la superficie ocular que se produce tras ella, debido a que ambos conceptos mantienen una estrecha relación. La cirugía induce cambios sobre el comportamiento de la superficie y dichos cambios afectan a su resultado final.

Se han observado signos y síntomas de ojo rojo e irritación de manera precoz en casi todos los pacientes que se someten a una cirugía refractiva, especialmente durante el primer mes. En análisis de sensibilidades por medio de estesiómetro de Cochet-Bonnet, por lo general, la sensibilidad corneal se recuperaba en los primeros 6 meses (Nettune y Pflugfelder, 2010) postquirúrgicos y la mayoría de pacientes presentaba una sensibilidad corneal normal al cabo de 12 meses (Toda, 2018).

Edward Yu et al. han descrito incidencias cercanas al 60 % de ojo seco tras el primer mes de LASIK (Edward, Leung, Rao, y Lam, 2000) y Hovanesian et al. han observado síntomas de ojo seco en el 43 % y 48 % de los pacientes con PRK y LASIK respectivamente (Hovanesian,

Shah, y Maloney, 2001). Donnenfeld et al. describen un 15 % de ojo seco moderado en los 3 meses posteriores y un 5 % de ojo seco severo los primeros 6 meses tras LASIK (Donnenfeld et al., 2003). Igualmente existe también un porcentaje que presentará una disfunción de película lagrimal crónica, queratopatía neurotrófica y dolor neuropático (Nettune y Pflugfelder, 2010). Bower et al. encontraron una incidencia de disfunción lagrimal y ojo seco crónico en el 5 % de los pacientes tras PRK y en el 0,8 % de los pacientes con LASIK al cabo de un año (Bower, Sia, Ryan, Mines, y Dartt, 2015).

Estudios a corto plazo en SMILE reflejan por lo general mejores resultados en ojo seco frente al LASIK en términos objetivos (Y. Xu y Yang, 2014), (Denoyer et al., 2015), (Xia, Zhang, Wu, y Yu, 2016), por contra también encontramos trabajos que obtuvieron incrementos en el OSDI y en el cuestionario de McMonnies similares en ambos grupos (M. Li et al., 2013), (Y. Xu y Yang, 2014) así como trabajos que llegan a encontrar resultados equivalentes entre ambas técnicas (Demirok et al., 2013). Estudios a 3 años comparando grupo SMILE con LASIK y femtosecond LASIK (FS-LASIK) muestran puntuaciones OSDI significativamente más elevadas en ambos grupos y una sequedad significativa para todos ellos, pero de menor duración para el grupo SMILE (Elmohamady, Abdelghaffar, Daifalla, y Salem, 2018).

Una revisión sistemática recientemente publicada para comparar el ojo seco postquirúrgico en pacientes intervenidos de LASIK y SMILE (Shen, Zhu, Song, Yan, y Yao, 2016) la cual incluyó 5 estudios de cohorte y 1 ensayo clínico randomizado (Denoyer et al., 2015), (Demirok et al., 2013) (M. Li et al., 2013), (Y. Xu y Yang, 2014), (Wang et al., 2015), no observó cambios estadísticamente significativos a los 6 meses ni en el BUT, ni en el test de Schirmer ni en la osmolaridad de la película lagrimal, así como tampoco se observaron diferencias significativas en términos subjetivos en el cuestionario de McMonnies y si en el OSDI. Los autores acabaron concluyendo que SMILE no aporta gran superioridad en términos de ojo seco frente a LASIK.

Lo que parece claro es que los mecanismos por los cuales se producen las alteraciones de la superficie y el ojo seco tras la cirugía refractiva no están del todo claro y por el momento se creen que pueden ser multifactoriales. Entre los principales cambios, se ha observado:

1. Daño sobre el plexo nervioso sub-basal y los nervios corneales estromales que comporta la pérdida de sensibilidad corneal y la aparición de un concepto conocido como epitelopatía neurotrófica inducida por LASIK (*LASIK induced neurotrophic epitheliopathy*)

(LINE)) (Wilson y Ambrósio Jr, 2001).

Esta pérdida del plexo se manifiesta principalmente la primera semana postquirúrgica con una disminución cercana al 90 % de la densidad de los nervios corneales (Linna et al., 2000). A los 3 - 6 meses se inicia un proceso de recuperación y regeneración (B. H. Lee, McLaren, Erie, Hodge, y Bourne, 2002), aunque en algunos casos tras PRK la recuperación del plexo sub-basal al año continúa disminuida en un 60 % (Erie, McLaren, Hodge, y Bourne, 2005) y tras LASIK se ha observado niveles cercanos al 35 - 60 % inferiores a los preoperatorios a los 3 años (Calvillo, McLaren, Hodge, y Bourne, 2004). No se observarán densidades similares a las preoperatorias hasta los 2 años tras PRK y hasta los 5 años tras LASIK y en ocasiones pueden no llegar a recuperarse los valores iniciales (Erie et al., 2005).

La baja sensibilidad del plexo nervioso va a disminuir el *arco reflejo aferente* que va de la córnea a las fibras autónomas parasimpáticas del nervio lagrimal que inervan la glándula, reduciéndose por tanto la producción de la capa acuosa (disminución del BUT y test de Schirmer). También va a disminuir el *arco reflejo eferente* del parpadeo que es conducido por el nervio facial lo cual afecta a la secreción de la capa lipídica por parte de las glándulas de meibomio.

En cuanto a las repercusiones de la propia lesión neuronal, en un principio, el daño provocado por la cirugía ocasiona una inflamación e hipersensibilización inicial de los nervios periféricos funcionantes generando el dolor postoperatorio inmediato. La estimulación persistente de los nociceptores corneales hace aumentar el número de canales activadores de sodio, así como la descarga espontánea de neurotransmisores. Al mantener el receptor constantemente excitado se origina una disminución del umbral para su activación y por consiguiente aumenta el dolor ante umbrales más bajos. Lo que va a suceder en los pacientes con ojo seco postLASIK severo es que con el tiempo los nervios periféricos y sus nociceptores van a enviar señales continuas al Sistema Nervioso Central (SNC) que acabará por sensibilizarse y originar un dolor de carácter neuropático crónico (Nettune y Pflugfelder, 2010).

Cuando los nervios inician el proceso de regeneración estos pueden ser de características diferentes a los iniciales con cambios en la expresión de los canales de sodio y umbra-

les de activación menores, lo cual acaba perpetuando este dolor neuropático (Belmonte, Acosta, y Gallar, 2004). En el caso del LASIK, se origina un espacio entre el colgajo y el lecho corneal que sirve como barrera de difusión para la recuperación de las fibras nerviosas, retrasando este proceso.

No se ha podido establecer todavía de forma clara el papel de la bisagra del flap en la cirugía LASIK. Puesto que los nervios en esa zona se van a conservar, lo más idóneo sería colocarla en una zona con mayor inervación. Los estudios muestran resultados contradictorios en cuanto a la región de la bisagra que produciría menos alteraciones de superficie (Donnenfeld et al., 2003), (Mian, Shtein, Nelson, y Musch, 2007). Lo que si se asume en el LASIK es que ablaciones mayores y más profundas se relacionan con mayor ojo seco al dañar más tejido neural, de forma que colgajos más finos realizados con láser de femtosegundo inducen menor hipoestesia postoperatoria (Nettune y Pflugfelder, 2010).

2. Cambios citológicos de la conjuntiva tras la cirugía, los cuales se traducen principalmente en una disminución del número de células caliciformes en el postoperatorio inmediato y cambios estructurales en las células no secretoras del epitelio conjuntival encargadas de expresar la mucina de la película lagrimal y dar las características al tejido de humidificación y no queratinización (Mayorga y Rodríguez, 2010), (Rodríguez, Alio, y Rodríguez-Prats, 2006).
3. Cambios topográficos inducidos que favorecen una distribución anormal de la lágrima y modificaciones del contacto del borde posterior palpebral y la córnea (J. B. Lee, Ryu, Kim, Kim, y Kim, 2000).
4. Hiperosmolaridad de la película lagrimal que comenzará por provocar una activación de mediadores inflamatorios, moléculas de adhesión, enzimas degradantes de la matriz y reclutamiento de linfocitos T. El daño sobre las células epiteliales superficiales produce un aumento de la interleuquinas IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), los cuales representan estrés sobre la superficie, tanto para LASIK como para SMILE (Gao et al., 2014), (Lam et al., 2009).

Se han observado valores de IFN-gamma, TNF-alfa, IL-1beta, IL-17 y MMP-9 aumentados en lágrimas de pacientes con DGM, por lo que se asume que la inflamación de la superficie se asocia con alteraciones en las glándulas. La interleuquina 6 (IL-6) es una citoquina proinfla-

matoria sintetizada por los queratocitos y las células endoteliales que juega un papel fundamental en la inflamación de la superficie ocular. Jung et al. demostraron una correlación positiva entre los niveles de IL-6 de pacientes intervenidos previamente de cataratas y el agravamiento de la DGM (Jung et al., 2016) y además propusieron que la hiperosmolaridad y la inflamación favorecerían la expresión de precursores de queratinización que conduciría al bloqueo de la glándula de meibomio (Jung et al., 2017). También se ha demostrado un aumento de la concentración de IL-6 tras cirugía SMILE y LASIK (Gao et al., 2014) lo cual induce a pensar que igualmente se origina cierto grado de DGM que contribuye al ojo seco postoperatorio.

4 | La Luz Pulsada Intensa

4.1. Concepto y evolución histórica

La Luz Pulsada Intensa (IPL) se trata de un sistema de pulsos policromáticos de luz no coherente y no colimada cuyo uso se fundamenta en el principio de la fototermólisis selectiva en donde la energía aplicada es absorbida exclusivamente por una molécula diana, en nuestro caso los cromóforos endógenos o exógenos de la piel. Estos cromóforos transformaran la energía lumínica en calor con el objetivo de destruir el tejido de estructuras adyacentes.

Los cromóforos principales del cuerpo humano (la hemoglobina, la melanina y el agua) poseen espectros de absorción de luz diferentes, por ello es necesario que la luz emitida presente diferentes longitudes de onda (espectro de emisión desde 500 a 1300 nm), para poder activar estas moléculas con un único pulso de luz (Babilas, Schreml, Szeimies, y Landthaler, 2010).

El uso de la luz policromática fue utilizada por primera vez en 1976 por Muhlbauer et al. (Mühlbauer, Nath, y Kreitmair, 1976) para el tratamiento de malformaciones vasculares y se describió en detalle en 1983 (Anderson y Parrish, 1983), pero no es hasta 1994 cuando se comienza a comercializar en el campo de la medicina hasta que finalmente es aprobada por la FDA para su uso terapéutico (Goldman, 1997).

El equipo se compone de un cuerpo principal, una pieza de mano y un filtro de luz. La luz en generada gracias a una lámpara de pulsos flash, es concentrada por un reflector y su longitud de onda es filtrada posteriormente antes de su aplicación sobre la piel. Los tres parámetros modificables del sistema son el espectro de longitud de onda (nm), la energía aplicada (J/cm^2) y la frecuencia de pulsos (ms).

Durante su evolución, los aparatos de IPL se han modificado con el objeto de disminuir sus efectos secundarios y ampliar sus indicaciones. Las primeras generaciones de IPL emitían parte de su luz con un amplio rango de longitudes de onda ultravioletas cercanas al espectro infrarrojo, lo que producía un gran número de efectos secundarios y daño epitelial severo. Las nuevas generaciones permiten filtrar el espectro de longitud de onda mediante cristales de cuarzo o zafiro hacia longitudes mayores que impactan en estructuras más profundas de la piel respetando la epidermis. Los filtros desmontables además permiten elegir la longitud de onda para

el tratamiento de lesiones específicas. De la misma forma se ha realizado un fraccionamiento de la energía de los pulsos con intervalos de descanso y se han diseñado nuevos sistemas de refrigeración para favorecer el enfriamiento de la piel y evitar su lesión. Los dos dispositivos principales en la actualidad para realizar la terapia IPL son el *M22 Optima* (Lumenis, Israel) y el sistema *E>Eye* (E-Swin, Francia).

Entre los principales efectos secundarios que pueden producirse durante la terapia, el más frecuente de todos ellos es el dolor. Este se ha conseguido disminuir gracias a los nuevos sistemas de refrigeración del aparato. Los días posteriores a su uso puede aparecer eritema y edema de la zona tratada, ambos transitorios. Los cambios de pigmentación y las cicatrices hipertróficas son más infrecuentes. También se han descrito casos de uveítis anterior, defectos de transluminación del iris junto con formación de sinequias posteriores pupilares y bloqueo angular. Todos estos efectos se pueden prevenir ajustando los parámetros de longitud de onda y los pulsos al fototipo de piel del paciente según la clasificación de Fitzpatrick (Goldman, 1997), (Fitzpatrick, 1975) (V. Gupta y Sharma, 2019), la cual podemos observar en la tabla 4.1.

	Acción del sol	Características
Fototipo I	Quemaduras solares intensas No se pigmentan.	Individuos con piel muy clara, ojos azules y pecas.
Fototipo II	Se queman fácilmente y pigmentan ligeramente	Individuos con piel clara, y pecas.
Fototipo III	Se queman moderadamente y y se pigmentan correctamente.	Razas caucásicas de piel blanca no expuesta habitualmente al sol.
Fototipo IV	Se queman moderadamente y pigmentan con facilidad.	Individuos de piel morena con pelo y ojos oscuros.
Fototipo V	Raramente se queman, y pigmentan con intensidad.	Individuos de piel amarronada.
Fototipo VI	No se queman nunca	Razas negras

Tabla 4.1: Clasificación de Fitzpatrick.

Actualmente el sistema es seguro para su aplicación directa sobre el área periocular. Los últimos modelos cuentan con un cabezal más ergonómico y pequeño diseñado para la región palpebral con enfriamiento continuo por contacto que permite aproximarse a esta región con mayor seguridad para el paciente (Rong et al., 2018).

En cuanto a las contraindicaciones de la terapia, se recomienda evitar su uso en pacientes

con fototipos de piel oscuro, epilepsia, antecedentes de cicatrices queloides, uso concomitante de fármacos fotosensibilizantes o ante la presencia de piercings en la zona a tratar.

4.2. Procedimientos y principales aplicaciones en el campo de la Medicina

La terapia de IPL ha sido utilizada desde hace más de dos décadas en el campo de la Dermatología. El primer dispositivo se aprobó para el tratamiento de lesiones vasculares benignas y actualmente su uso se ha ampliado a lesiones pigmentarias, rosácea, acné, lesiones inflamatorias, cicatrices e incluso lesiones premalignas como queratosis actínicas (González-Rodríguez y Lorente-Gual, 2015).

No es hasta el año 2002 cuando se observa por primera vez que pacientes con acné-rosácea tratados mediante terapia de IPL mejoraban sus síntomas de ojo seco evaporativo secundario a disfunción de glándulas de meibomio (Toyos, McGill, y Briscoe, 2015).

El mecanismo por el cual la terapia de IPL mejoraba los síntomas de ojo seco no está del todo claro, la mayoría de los autores proponen que se produce por una serie de sucesos (Giannaccare, Taroni, Senni, y Scorcio, 2019) entre los que se incluyen:

1. *Destrucción de vasos sanguíneos superficiales* y con ello reducción de la inflamación local al disminuir la llegada de mediadores proinflamatorios que favorecerían la disfunción de la glándula de meibomio.
2. *Fludificación del meibomio*. El calor producido por el láser disminuye la viscosidad del meibomio facilitando su secreción por la glándula.
3. *Regulación del recambio epitelial*. La rosácea se caracteriza por un aumento incrementado del recambio epitelial y con ello la acumulación de detritus, lo que asociado a una mala higiene palpebral puede provocar la disfunción de la glándula. La terapia con IPL disminuiría este recambio epitelial.
4. *Fotomodulación y rejuvenecimiento facial*. La aplicación del láser desencadena una cascada fotoquímica de cambios en las propiedades redox de la cadena respiratoria mitocon-

drial, jugando un papel muy importante en el complejo citocromo C-oxidasa y aumentando la producción de adenosín-trifosfato (ATP) y calcio intracelular libre que promueven la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. A nivel ocular, se reduce la pérdida de elasticidad palpebral que con los años es causa de malposiciones palpebrales, disminución de la tasa de secreción del meibomio y ojo seco evaporativo.

5. *Efecto antimicrobiano.* Se produce una disminución en el número de bacterias y parásitos microbianos de las pestañas, entre ellos el *Demodex folliculorum* cuyo exoesqueleto pigmentario tendría propiedades cromóforas, que tiene un papel muy importante en la DGM, principalmente porque la colonización microbiana favorece un estado de inflamación crónica y en segundo lugar porque los gérmenes son capaces de liberar sustancias tóxicas como las lipasas con capacidad de alterar la composición del meibomio y aumentar su viscosidad.
6. *Efecto antiinflamatorio.* Se ha observado una disminución de los marcados proinflamatorios en las lágrimas de pacientes tratados con IPL.
7. *Efecto antioxidante.* La terapia de IPL puede tener un doble efecto, a dosis bajas puede provocar un ligero aumento de las especies reactivas de oxígeno, pero en altas dosis se observa una reducción de las especies oxidativas y con ello de la inflamación.

Para el tratamiento de la DGM se suele realizar de 5 a 6 aplicaciones a lo largo de la región cigomático malar y por debajo de los párpados inferiores empezando en zona nasal y finalizando en región temporal. La zona palpebral superior inicialmente no se recomendaba tratar debido al riesgo de absorción de la energía por el tejido pigmentario del iris, pero se ha observado seguro su uso bajo el uso de protectores oculares situados en el saco conjuntival. Recientemente nuestro grupo ha publicado un estudio que avala el uso de la terapia con aplicación directa sobre el párpado superior de una forma segura y eficaz (Martínez-Hergueta, Alió del Barrio, Cantocerdan, y Amesty, 2022). Se recomiendan de 3 a 4 sesiones seguidas de la expresión de las glándulas separadas cada 2 - 3 semanas.

La energía que se debe de aplicar depende del grado de pigmentación de la piel según la clasificación de Fitzpatrick. Los individuos con tipos de pieles V y VI no son candidatos a la terapia debido al riesgo elevado de efectos secundarios como hipopigmentaciones o cicatrices.

4.3. Evidencia científica actual

A pesar de su rápida evolución, se han realizado muy pocos ensayos clínicos del uso de la terapia IPL en ojo seco evaporativo y DGM, por lo que todavía hay gran debate acerca de su eficacia y seguridad. El tratamiento presenta ciertos riesgos (depigmentación facial o eritema) y además se trata de un tratamiento caro que conlleva múltiples visitas médicas.

La primera revisión sistemática publicada recientemente (Cote et al., 2020), solo encontró 3 ensayos clínicos controlados y aleatorizados con un total de 114 pacientes evaluando la eficacia y seguridad de la técnica en la DGM (Craig, Chen, y Turnbull, 2015), (Rong et al., 2018), (Arita, Fukuoka, y Morishige, 2019). Si bien se han realizado múltiples estudios no aleatorizados que sugieren un beneficio en la población con ojo seco (P. K. Gupta, Vora, Matossian, Kim, y Stinnett, 2016), (Albietz y Schmid, 2018).

Dado el escaso número de estudios randomizados, la revisión bibliográfica no pudo evaluar las diferencias entre los dispositivos (Lumenis / E-Swin), tampoco se obtuvieron conclusiones acerca del protocolo de la terapia, el intervalo de tiempo de tratamiento y número de sesiones y además dos de los estudios realizaron un análisis entre ojos y no entre pacientes (Craig et al., 2015) (Rong et al., 2018), dejándonos ante la duda de si la terapia aplicada en un ojo puede mejorar el contralateral. La revisión concluyó que existe una escasez de evidencia de alta calidad acerca de la eficacia y seguridad de la técnica.

Este último año se publica el primer metaanálisis sobre el tema (Qin et al., 2023) que incluyó 5 ensayos clínicos randomizados (Zarei-Ghanavati, Hassanzadeh, Azimi Khorasani, Ehsaei, y Bakhtiari, 2022), (Pazo et al., 2021), (Song et al., 2022), (L. Xu et al., 2022), (Yang et al., 2022). Este trabajo analizó los resultados expuestos en la bibliografía. El trabajo concluye que la terapia es considerada una opción segura y efectiva para el tratamiento de formas moderadas a severas de ojo seco evaporativo y abrió el debate a su posible uso en otro tipo de patología como pacientes con síndrome de Sjögren, usuarios de lentes de contacto o pacientes postcirugía refractiva.

El mecanismo de funcionamiento de la terapia en la DGM todavía no está claramente establecido, por lo que se presenta como un área interesante de estudio. Recientemente nuestro grupo presentó los resultados de la terapia con IPL en pacientes con DGM y chalacion, de-

mostrándose como una técnica segura y eficaz para su uso (Caravaca, Del Barrio, Hergueta, y Amesty, 2022).

5 | La superficie ocular y la calidad visual

5.1. Las aberraciones ópticas

Un ojo emétrepe es aquel en donde los rayos de luz procedentes del infinito óptico quedan enfocados en la retina, sin embargo, en la práctica real, las imágenes que se generan no son realmente tan nítidas como lo sería en condiciones ideales. Esto es debido a que durante su trayecto la luz sufre una serie de modificaciones que hacen que esta imagen que se enfoca en la retina no sea tan perfecta. La calidad de una imagen retiniana va a depender pues de la *difracción* que es el cambio de dirección de la luz al pasar por el borde pupilar, la *difusión* que son las modificaciones que sufre la luz al atravesar medios con distinto índice de refracción y las *aberraciones oculares*, que son las modificaciones de la luz producidas por las imperfecciones de las estructuras.

El término *aberración* deriva del latín y significa desviación. Se conoce como *aberración de onda* (figura 5.1) a la diferencia entre el rayo de luz principal que atraviesa el ojo considerado como frente de onda ideal y otro frente de onda distorsionado considerado como real. Cuando la óptica es perfecta el frente es completamente esférico, sin embargo, con una óptica irregular el frente de onda estará deformado.

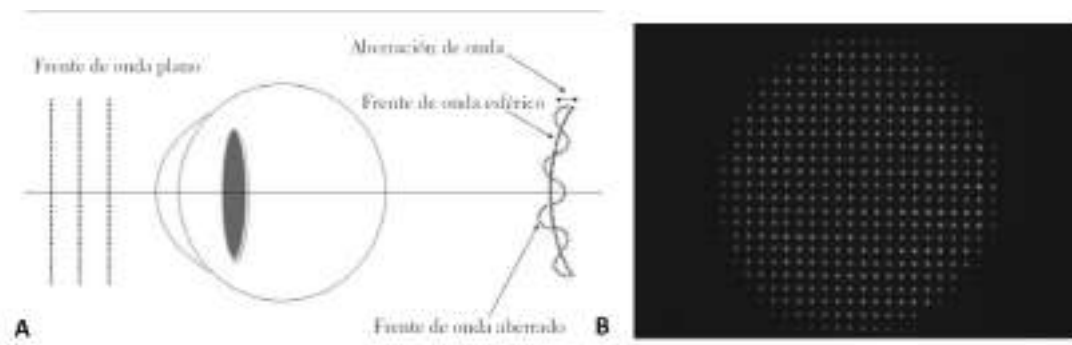


Figura 5.1: **A.** Diferencias entre un frente de onda aberrado con un frente de onda plano. **B.** Frente de onda plano sin aberraciones.

Las aberraciones se clasifican en *policromáticas* (cuando dependen de las longitudes de onda de la luz) y *monocromáticas* las cuales pueden ser de origen corneal (el 90% de todas

ellas) o intraocular (en su mayoría intracristalinianas). Al nos ser objeto de nuestro estudio las aberraciones policromáticas, nos centraremos en las monocromáticas.

Para representar las aberraciones monocromáticas, la Sociedad Americana de Óptica recomienda el uso de los polinomios de Zernike como método estándar cuantitativo para representar el error en el frente de onda de sistema óptico.

Los polinomios de Zernike son una combinación de funciones trigonométricas independientes ideales para la representación de las aberraciones de onda debido a su propiedad de ortogonalidad y al no verse influidos por cambios en otros polinomios. En la figura 5.2 se representan los polinomios escalonados para tener una varianza correspondiente con la unidad desde el orden primero al sexto orden, de tal forma que todos ellos tienen una base común y pueden ser comparados con facilidad. El polinomio se identifica con dos índices, n y m de valor entero:

$$Z_n^m$$

en donde n indica la potencia más alta de orden radial siempre positiva y m la frecuencia angular o componente armónico que puede ser tanto negativa como positiva y que cuanto más baja la medida sea y más central, la aberración tendrá mayor impacto sobre la calidad visual.

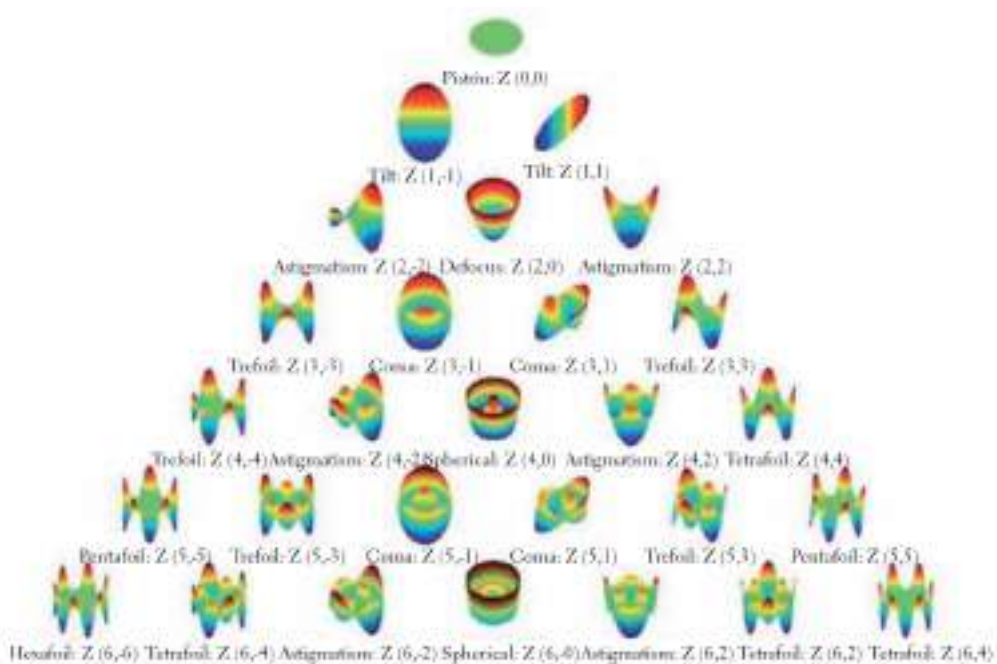


Figura 5.2: Representación gráfica de los polinomios de Zernike.

El orden 0 y el primer orden representa las *aberraciones constantes*, es decir son aberraciones que no se tienen en cuenta para el cálculo de la aberrometría total al no deteriorar la imagen. Son el pistón o ausencia de aberración, el tilt o inclinación horizontal y el tip o inclinación vertical.

El segundo orden corresponde con las *aberraciones de bajo grado* que incluyen el defocus o desenfoque esférico positivo o negativo y el astigmatismo regular en sus dos direcciones. Estas constituyen el 85 % de las aberraciones y representa el error refractivo de los rayos centrales de un frente de onda con respecto a los periféricos. Se corrigen con lentes esfero-cilíndricas.

Las *aberraciones de alto orden* o en inglés *High Order Aberrations (HOA)* comprenden el 15 % del total. Corresponden con las de tercer orden en adelante. Limitan la calidad de la visión en un ojo sano al producir halos, visión doble, pérdida del contraste, deslumbramientos, borrosidad de imagen, etc y son frecuentes en pacientes con alteraciones corneales tales como el queratocono o ectasias, cirugías refractivas descentradas, lentes inclinadas o queratotomías radiales. Órdenes con números impares se consideran asimétricas y órdenes con números pares simétricas.

En las de tercer orden tenemos el *trefoil* o astigmatismo triangular y el *coma* que es una de las más importantes y que más limitaciones genera al aumentar conforme aumenta la pupila. Las personas con esta aberración percibirán la imagen puntual con una forma de cometa debido a que los rayos periféricos presentan enfoques en la retina a varias distancias. Dentro de las de cuarto orden contamos con *tetrafoil* o astigmatismo cuadrático, el *quadrafoil* y la *aberración esférica*. Mención especial tiene esta última al tratarse de la diferencia entre los rayos del eje pupilar y los periféricos que entran más curvos y se enfocan antes, por lo que aumentará con el tamaño pupilar. Va a originar halos, visión borrosa y reducción del detalle del objeto. Es importante en la cirugía refractiva al depender de los descentramientos y el tamaño de la zona tratada.

A partir de las de quinto orden la imagen no se ve degradada en exceso en condiciones fotópicas, no así en condiciones escotópicas. Equivalen a los desalineamientos de los componentes ópticos.

Los mapas aberrométricos interpretan el frente de onda como un gráfico de colores que muestran el relativo retraso o aceleración de la luz en alcanzar la retina respecto al de referen-

cia. En la aberrometría se representan los colores por gamas. El color *verde* significaría un nivel cero de medida en micras y poco o ningún error aberrométrico, lo cual observamos en un ojo emétrope. Los *colores fríos* significan que el frente de onda es lento en micras con respecto al plano ideal y los *colores cálidos* que el frente de ondas es rápido. Las mediciones más interesantes de los mapas aberrométricos incluyen (Solomon, de Castro Fernández, Sandoval, y Vroman, 2004):

1. *Función de modulación de transferencia (MTF)*: capacidad de la córnea de reproducir la imagen en detalle, es decir, mide la diferencia entre la calidad de la imagen en la retina y la calidad real. Equivale a la sensibilidad al contraste (CSF) y mide la calidad de la imagen córnea-retina.
2. *Función de dispersión de punto (PSF)*: intensidad del frente de onda sobre la retina. Mide la calidad visual.
3. *Raíz cuadrada media (RMS)*: cuantificación numérica de la aberración de onda. Estimación sobre la variación entre el frente de onda ideal y el de referencia. A menor RMS mejor es el frente de onda real y más óptima la calidad visual del paciente.

En la cirugía refractiva corneal va a ser importante llevar a cabo el análisis de las aberraciones oculares corneales y cristalínianas antes y después, puesto que estos pacientes van a sufrir un aumento del número de HOA tras la cirugía, en especial del coma y de la aberración esférica, en parte debido a la diferencia entre la zona corneal tratada y la no tratada. Estas aberraciones empeoran durante las condiciones escotópicas al producirse el aumento del tamaño pupilar.

5.2. Influencia de la película lagrimal en la calidad de imagen

La lágrima es la superficie refractiva más anterior del ojo y si bien cambios en su espesor no tienen apenas importancia en la producción de aberraciones ópticas, cuando se vuelve irregular se originan alteraciones en su radio de curvatura y en su potencia. En ojos normales, tras el parpadeo se produce un aumento progresivo de las aberraciones y una reducción de la calidad visual y la sensibilidad al contraste (figura 5.3), con lo cual, asumimos que la calidad óptica del ojo es dinámica al verse afectada por la película lagrimal (Montés-Micó, Alió, Muñoz, y Charman, 2004), (Montés-Micó, Alió, y Charman, 2005), (Montés-Micó, 2007) (figura 5.4).

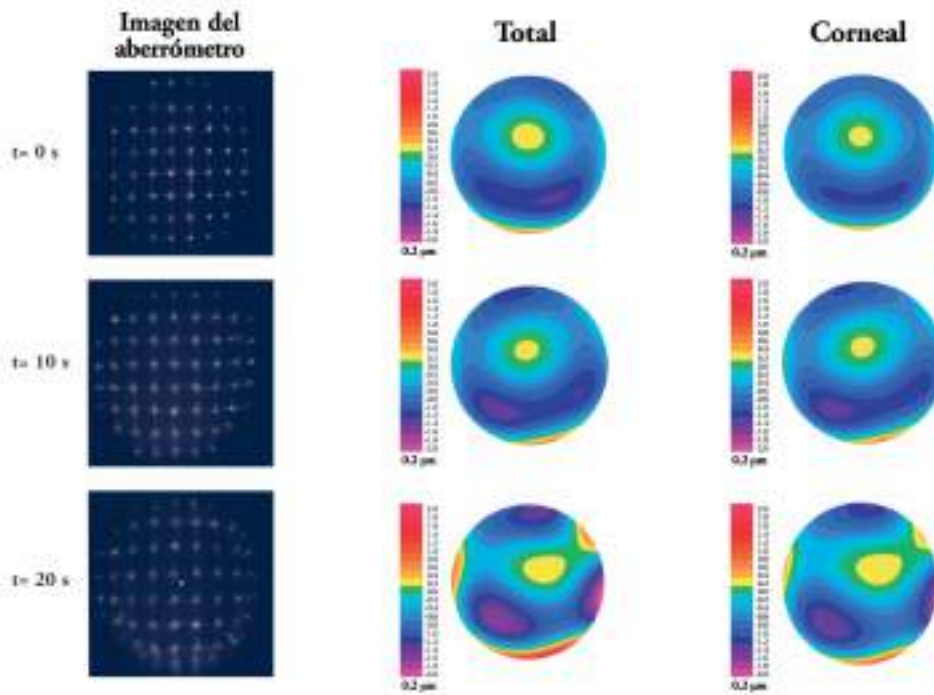


Figura 5.3: Aberraciones totales y corneales producidas en un ojo sano tras el parpadeo ($t=0$), a los 10 y a los 20 segundos.

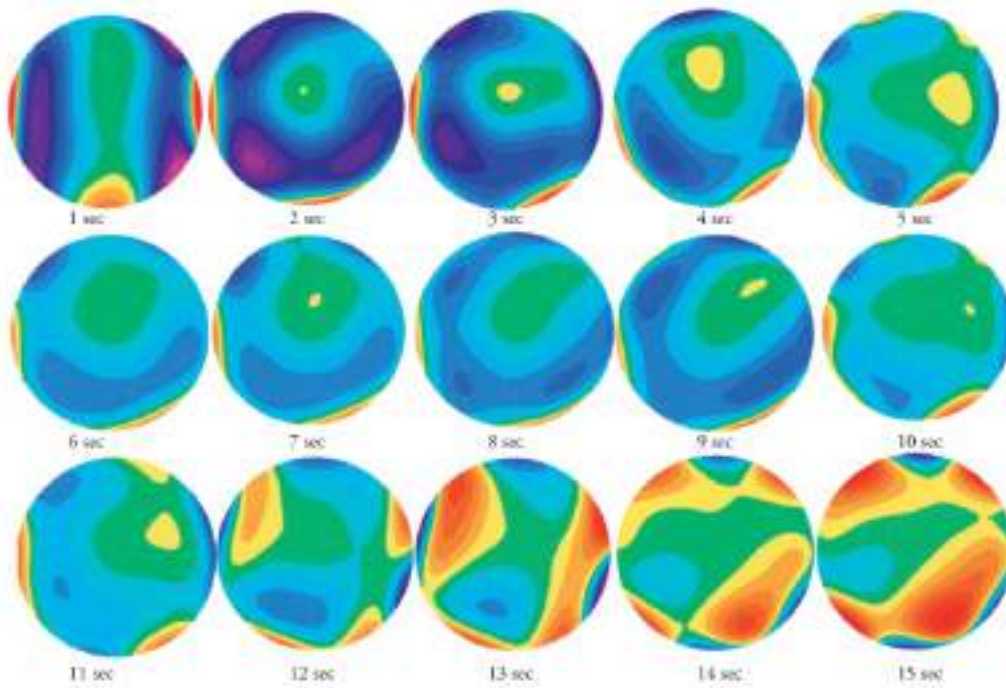


Figura 5.4: Secuencia de cambios aberrométricos corneales postparpadeo en diferentes tiempos.

Los pacientes que presenten alguna alteración en la película lagrimal van a sufrir un mayor número de aberraciones ópticas debido a cambios en el índice de refracción, a la deshidratación corneal y a irregularidades de la superficie que van a generar un astigmatismo irregular. Koh et al. valoraron la estabilidad de la película en función de la aparición de las HOA y observaron que los pacientes con TBUT cortos presentaban mayor número de aberraciones (Koh et al., 2006), (Koh et al., 2008). Montes et al. (Montés-Micó, Cáliz, y Alió, 2004b) estudiaron los cambios aberrométricos durante los primeros segundos tras un parpadeo de pacientes con ojo sano y ojo seco y observaron que las aberraciones ópticas de pacientes con ojo seco eran superiores a las presentadas en pacientes sanos (figura 5.5). Estudios aberrométricos de pacientes con ojo seco tras instilación de lágrimas artificiales demuestran una reducción de las HOA mantenida en el tiempo al menos durante 10 minutos (Montés-Micó, Cáliz, y Alió, 2004a).

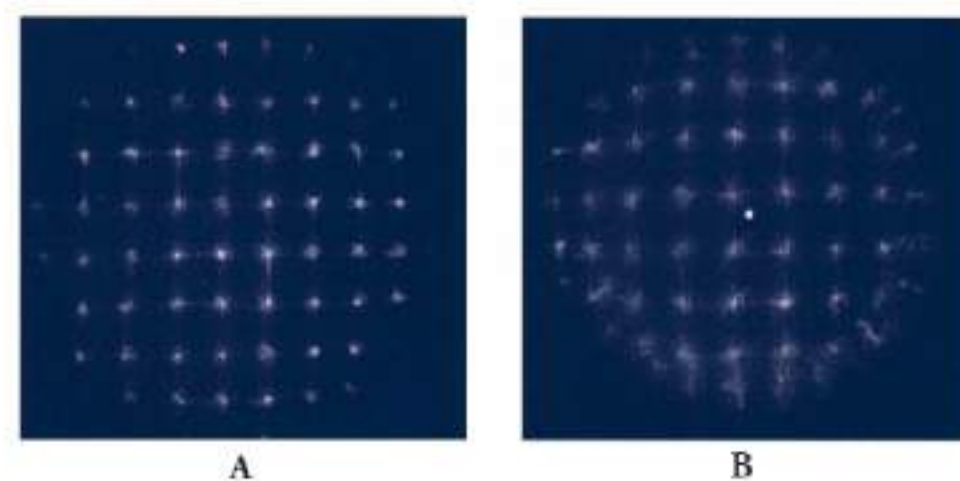


Figura 5.5: Cambios aberrométricos de los ojos evaluados por Montes et al. **A.** Paciente sano. **B.** Paciente con ojo seco.

Podemos concluir con que las irregularidades de la película lagrimal que presentan los pacientes con ojo seco van a tener una influencia negativa sobre la calidad de imagen que se forma en la retina.

Parte II

Justificación, hipótesis y objetivos

Justificación

Toda intervención de cirugía refractiva láser corneal conlleva un impacto negativo sobre la superficie ocular y la película lagrimal, que en algunos pacientes puede provocar un síndrome de ojo seco, alteraciones de la curvatura corneal, el poder refractivo del ojo e irregularidades en la superficie ocular. Además, estos cambios de superficie pueden disminuir la calidad de la imagen que se forma en la retina.

El DEWS II define el Síndrome de Ojo Seco como una enfermedad multifactorial de la superficie corneal. Existen múltiples mecanismos en cuanto a la fisiopatología de este ojo seco postcirugía refractiva láser corneal. Entre sus principales causas destaca la *denervación corneal* provocada por la destrucción de los nervios estromales anteriores durante el procedimiento ablativo. Esta pérdida de sensibilidad corneal conlleva una reducción de la producción de lágrima por parte de la glándula lagrimal y una disminución del reflejo de parpadeo y por consiguiente una reducción de la tasa de secreción de las glándulas de meibomio. Además, la cirugía produce una disminución de la producción de mucina del epitelio corneal, una reducción de las células caliciformes conjuntivales y un aumento de las citoquinas inflamatorias, factores que, en última instancia, favorecen el desarrollo de la disfunción de las glándulas de meibomio (DGM).

A la hora de comparar los diferentes procedimientos de cirugía refractiva, parte de la literatura apoya el SMILE como una técnica con menor riesgo postquirúrgico de ojo seco frente al LASIK. Si bien es cierto que las técnicas lamelares con flap producen una mayor ablación de los nervios estromales y por consiguiente, un mayor grado de *ojo seco acuodeficiente*, existe también estudios que demuestran que la recuperación de la sensibilidad corneal a los 6 meses es similar entre ambos procedimientos (He, Huang, y Zhong, 2015). Además, en ambas técnicas se ha observado un aumento de citoquinas inflamatorias y un empeoramiento de la DGM, por lo que tanto en LASIK como en SMILE va a existir cierto grado de *ojo seco evaporativo*. De hecho, algunos estudios que mencionaremos a continuación, han demostrado que no hay diferencias significativas entre las dos técnicas en este sentido.

Demirok et al. (Demirok et al., 2013) compararon ambos procedimientos y encontraron que los parámetros relacionados con el ojo seco, incluido el tiempo de ruptura lagrimal, la prueba de Schirmer y la osmolaridad de la película lagrimal después de la cirugía, no fueron significativamente diferentes entre ambos procedimientos en ningún momento del seguimiento.

Por otro lado, Li et al. (M. Li et al., 2013) describieron un aumento marcado y equivalente en las puntuaciones del cuestionario OSDI después de ambas técnicas quirúrgicas.

Xu y Yang (Y. Xu y Yang, 2014) publicaron aumentos similares en los síntomas subjetivos de ojo seco medidos mediante el cuestionario McMonnies después de LASIK y SMILE.

Un metaanálisis publicado en 2016 (Zeren Shen, 2016) analizó la calidad y cantidad de la película lagrimal después de FS-LASIK y SMILE. Los resultados no observaron cambios estadísticamente significativos en la prueba de Schirmer, el tiempo de ruptura lagrimal y la osmolaridad de la película lagrimal en ningún punto a lo largo de los 6 meses de seguimiento, por lo tanto, concluyeron que SMILE no presentaba una clara ventaja competitiva en términos de parámetros objetivos de la superficie ocular en comparación con FS-LASIK.

Un reciente estudio prospectivo aleatorizado de 88 ojos (Ma KK, 2022) comparó los síntomas oculares en pacientes sometidos a FS-LASIK en un ojo y SMILE en el ojo contralateral. Encontraron que no había diferencias apreciables en los síntomas de ojo seco entre los dos grupos de estudio. Los autores observaron puntuaciones en el cuestionario OSDI similares durante todo el postoperatorio y no se identificó relación entre la denervación corneal y los síntomas subjetivos de ojo seco. Estos resultados son consistentes con los de Damgaard et al. (Damgaard Iben B., 2018), quienes también observaron que no había diferencias significativas en los síntomas de ojo seco al mes y a los 3 meses de seguimiento entre ambas técnicas.

Por último, este año Zhao et al. (Zhao et al., 2023) publicaron una evaluación de la inflamación del ojo seco después de SMILE y FS-LASIK y no encontraron diferencias notables entre los grupos en términos de menisco lagrimal, tiempo de ruptura lagrimal, tinción corneal con fluoresceína y puntuaciones de Schirmer en ningún momento del seguimiento.

Podemos observar por tanto que la fisiopatología del Síndrome de Ojo Seco es compleja y aunque su mecanismo post-cirugía refractiva láser corneal se considera principalmente debido a la lesión denervacional, también se ha propuesto que la cirugía favorece la inflamación de la superficie ocular, alterando la función de las glándulas de meibomio y contribuyendo a incrementar el *ojo seco evaporativo* (Jung et al., 2017).

En los últimos años se ha popularizado el uso de la terapia con luz pulsada intensa (IPL) como tratamiento del ojo seco evaporativo asociado a DGM. La mayoría de los estudios publicados analizan la terapia de IPL en pacientes no quirúrgicos con diagnóstico de DGM previo,

sin embargo, recientemente han comenzado a aparecer estudios que pretenden probar la eficacia de la terapia con luz pulsada en pacientes sometidos a cirugía láser corneal.

Pazo et al. (Pazo et al., 2021) fueron los primeros en analizar la técnica, aplicando terapia IPL a un grupo de 42 pacientes con ojo seco post-LASIK refractario al tratamiento convencional durante al menos un año. Obtuvieron resultados estadísticamente significativos a los 14 y 28 días en el tiempo en la ruptura lagrimal y a los 28 días en el cuestionario OSDI, la capa lipídica de la película lagrimal y la calidad de las glándulas de meibomio. Aunque obtuvieron resultados significativos en varios parámetros, su estudio tenía ciertas limitaciones, como un periodo de seguimiento corto de tan solo un mes, un tamaño muestral pequeño y la falta de enmascaramiento en el grupo control.

En un estudio más reciente, Wu et al. (Y. Wu et al., 2022) llevaron a cabo un análisis prospectivo de 50 pacientes con ojo seco post-LASIK moderado-grave. Los pacientes se asignaron al azar en dos grupos, uno recibió dos sesiones de IPL, mientras que el otro grupo recibió tratamiento con IPL asociado al uso de una máscara facial caliente. Se observó una mejora en todos los parámetros de ojo seco analizados en ambos grupos, siendo más pronunciadas en el grupo tratado con IPL y máscara caliente.

La efectividad de la terapia IPL también se ha estudiado en la cirugía de cataratas. Ge et al. (Ge et al., 2020) realizaron un estudio prospectivo con 60 pacientes con DGM aleatorizados y obtuvieron mejoras en el tiempo de ruptura de la lágrima, el cuestionario OSDI y la función de las glándulas de meibomio al mes y 3 meses postquirúrgicos.

Como podemos observar, todos los estudios realizados para probar la efectividad de la terapia IPL parten de población con un diagnóstico previo de DGM o síndrome de ojo seco, sin embargo, no se encuentran trabajos que estudien su uso como tratamiento preventivo en población sana que se va a someter a una cirugía ocular ni ensayos clínicos que evalúen su eficacia.

Hasta ahora todos los trabajos para manejar el ojo seco asociado a cirugía refractiva han ido encaminados a tratar su componente acuodeficiente y no el evaporativo. Considerando que toda cirugía refractiva en sí misma (SMILE y FS-LASIK) va a exacerbar la DGM al provocar un aumento de la interleuquinas, afectando negativamente a la superficie ocular y alterando de forma crónica la película lagrimal, es justificado pensar que el uso de IPL previo a ambas

técnicas puede mejorar los síntomas postoperatorios de ojo seco.

Nuestro trabajo de tesis doctoral pretende estudiar de forma completa y fiable (ensayo clínico aleatorizado y triple ciego) los resultados obtenidos en términos de superficie ocular, calidad de vida y calidad visual de pacientes intervenidos de cirugía refractiva láser corneal asociando una terapia perioperatoria con IPL. De esa manera se pretende evaluar su eficacia en la prevención de los signos y síntomas de ojo seco postoperatorios.

Hipótesis

El tratamiento perioperatorio con luz pulsada intensa (IPL) frente a placebo es capaz de reducir los signos y síntomas postoperatorios de ojo seco y disfunción de glándulas de meibomio, así como mejorar la precisión y estabilidad del resultado refractivo y visual final de pacientes que se someten a cirugía refractiva laser corneal.

Objetivos

Objetivo principal

1. Evaluar la eficacia de la Luz Pulsada Intensa en la prevención y mejora de los signos y síntomas objetivos y subjetivos de ojo seco en pacientes que serán intervenidos de cirugía refractiva láser corneal.

Objetivos secundarios

2. Analizar el impacto de la luz pulsada intensa en los resultados refractivos obtenidos a nivel de eficacia, seguridad, predictibilidad y estabilidad refractiva y visual.
3. Analizar el impacto de la luz pulsada intensa a nivel topográfico y aberrométrico.
4. Evaluación de la calidad de imagen retiniana mediante la obtención de la aberrometría ocular y estudio de la sensibilidad al contraste.
5. Analizar la presencia de cualquier efecto deletéreo asociado al tratamiento frente al placebo.

Parte III

Materiales y métodos

6 | Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado analítico experimental y paralelo, enmascarado a triple ciego y aleatorizado en dos grupos: uno de estudio (IPL + cirugía refractiva láser corneal) y otro de control (placebo + cirugía refractiva láser corneal), en donde se pretendió comparar el placebo frente al efecto terapéutico - preventivo de la terapia IPL.

El ensayo fue financiado en su totalidad por la clínica Vissum - Alicante (Grupo Miranza), sin influencia en la conducción del estudio de ninguna industria farmacéutica.

6.1. Aspectos éticos

El ensayo obtuvo un dictamen favorable por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del *Institut de Microcirurgia Ocular - IMO* a fecha del 22 de Diciembre de 2020 (acta nº 182/20) con código de aprobación **IMO 201106_156** (apéndice 1), así como por parte del Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la *Universidad Miguel Hernández de Elche* (apéndice 2) con conformidad del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales a fecha del 17 de Noviembre de 2021. No se hizo uso de ningún fármaco considerado como medicamento por la por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Fue registrado oficialmente como ensayo clínico en el dominio web *ClinicalTrials.gov* desarrollado por U.S. National Institutes of Health (NIH) a través de la National Library of Medicine (NLM), junto con la colaboración de la Food and Drug Administration (FDA) con número de identificador de ensayo **NCT05139511**.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, la Declaración de Helsinki (versión octubre 2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en esta materia.

Todos los pacientes reclutados leyeron la Hoja de Información al Paciente y firmaron el consentimiento informado y voluntario (apéndice 3), una vez que se les explicó el mismo y tuvieron la oportunidad de realizar preguntas.

Los datos se anonimizaron mediante la asignación de un código en el archivo de datos y

solo personal debidamente autorizado tuvo acceso a los datos personales identificables. Siempre se mantuvieron los niveles más altos de conducta profesional y confidencialidad, cumpliendo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes conforme a lo dispuesto en el reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos), solo tuvieron acceso a los mismos el investigador responsable y su equipo de investigadores colaboradores, la persona encargada de realizar las tareas de monitorización, el Comité Ético y las autoridades sanitarias.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de los participantes en el estudio se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales y la Ley 41/2002, de Autonomía del Paciente.

6.2. Población y muestra

Sujetos pertenecientes a la Clínica “Vissum” de Alicante del grupo Miranza reclutados desde la consulta de Cirugía Refractiva a cargo del Dr. Jorge L. Alió del Barrio y el Dr. Jorge Luciano Alió y Sanz durante el periodo comprendido entre Febrero de 2021 y Mayo de 2023.

El reclutamiento se llevó a cabo mediante muestreo consecutivo probabilístico con aleatorización estratificada por tipo de cirugía (FS-LASIK vs SMILE).

El cálculo del tamaño muestral (figura 6.1) se realizó utilizando el software GPower, desarrollado en la Universidad de Düsseldorf, siguiendo las recomendaciones de la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. Para ello, se consideró la variable cuantitativa del tiempo no invasivo de ruptura de la película lagrimal (NI-TBUT) como la variable de respuesta en el estudio. Se llevó a cabo un *t test* con contraste bilateral, con un nivel de significancia o error de tipo I por defecto de 0,05 y una potencia por defecto de 0,80. Para determinar el tamaño del efecto *d*, asumimos un nivel promedio de NI-TBUT de 15 segundos en

el grupo experimental, que correspondía a la normalidad, y un nivel promedio de 11 segundos en el grupo de control, con el objetivo de detectar una diferencia igual o superior a 4 segundos entre los grupos. Por último, se asumió una desviación estándar común de 5 segundos. El resultado del cálculo indicó un requerimiento mínimo de 26 pacientes por grupo, lo que resultaba en un total de 52 pacientes para el estudio.

Se incluyeron un total de 61 pacientes de los cuales 31 pertenecían al grupo experimental (18 FS-LASIK y 13 SMILE) y 30 pertenecían al grupo control (17 FS-LASIK y 13 SMILE). Todos los pacientes incluidos cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

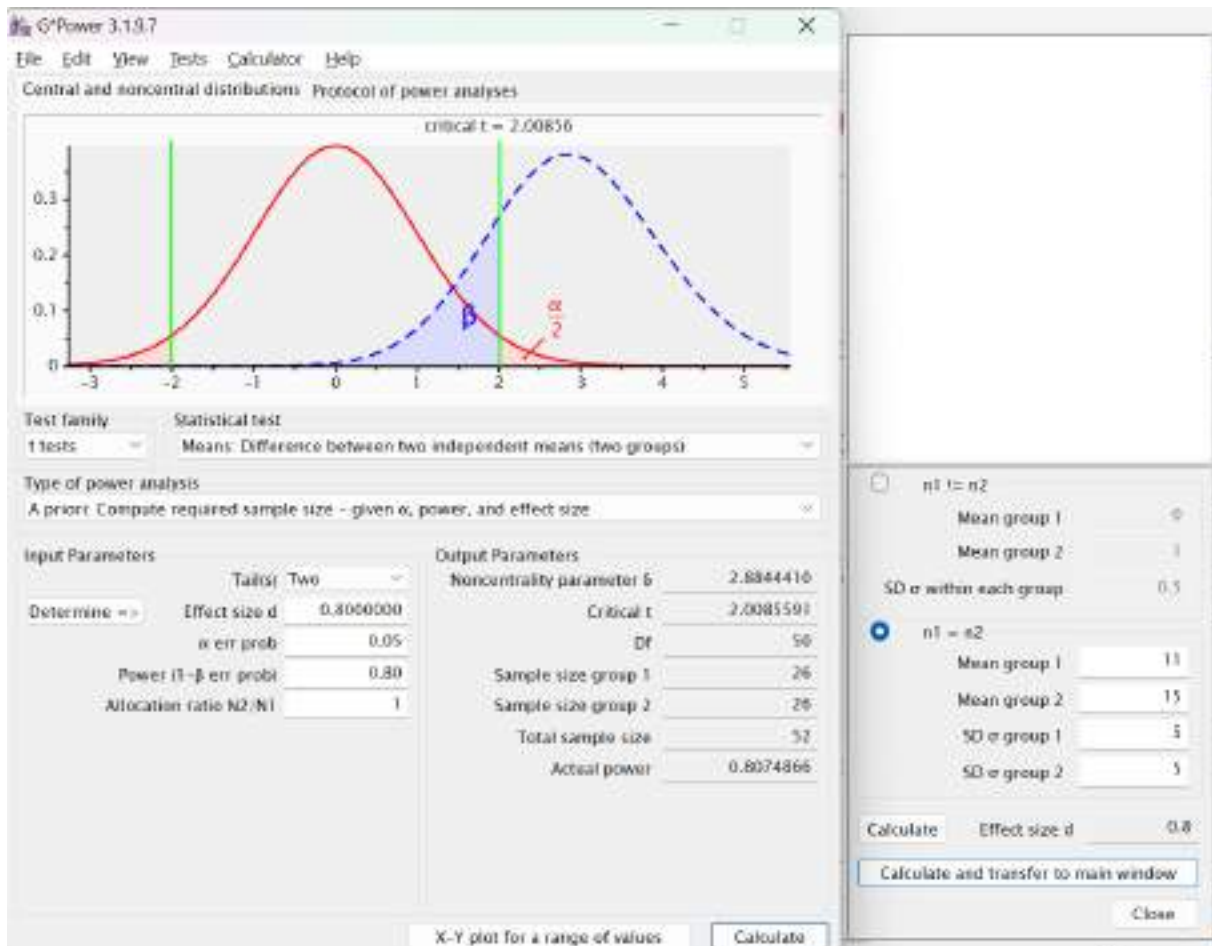


Figura 6.1: Cálculo del tamaño muestral mediante el software GPower.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años que vayan a intervenir de cirugía refractiva láser corneal (FS-LASIK o SMILE) tras indicación médica por parte del oftalmólogo de Vissum.
2. Paciente con conocimiento de la hoja de información del estudio y que firme su consentimiento informado.
3. Fototipo de piel de la clasificación de Fitzpatrick de 1 a 4.

Criterios de exclusión.

1. Embarazo o lactancia.
2. Piercings metálicos en la zona a tratar.
3. Fototipo de piel de la clasificación de Fitzpatrick de 5 y 6.
4. Antecedentes personales de:
 - Enfermedades autoinmunes.
 - Epilepsia.
 - Antecedentes previos de Herpes.
 - Alergia a exposición solar.
 - Lesiones cutáneas sospechosas de malignidad.
5. Patología ocular concomitante:
 - Blefaritis infecciosa.
 - Queratoconjuntivitis vernal o atópica.
 - Trauma ocular previo.
 - Cirugía ocular previa.
 - Alteraciones severas de la superficie ocular (grado Oxford 2 o superior).
 - Alteraciones de los márgenes palpebrales.

- Topografía corneal patológica o sospechosa.
- Leucomas corneales visualmente significativos.

6. Tratamiento en el mes previo con:

- Corticoides sistémicos o tópicos.
- Antihistamínicos orales o tópicos.
- Vasoconstrictores tópicos.
- Medicación con actividad anticolinérgica (antidepresivos tricíclicos, antiespasmódicos urinarios, antipsicóticos, etc).
- Fármacos fotosensibilizantes.

7 | Descripción de las intervenciones

Todos los pacientes seleccionados para ser incluidos en el ensayo clínico fueron citados en la consulta denominada “IPL” para realizar la batería de pruebas por parte de un observador enmascarado en el caso de variables subjetivas y por parte de un observador no enmascarado en el caso de medidas objetivas.

El seguimiento postquirúrgico total fue de 6 meses con seguimiento preoperatorio 7 días antes de la cirugía y seguimiento postoperatorio 24 horas después de la cirugía, 7 días después de la cirugía, 21 días después de la cirugía, 90 días después de la cirugía y 180 días después de la cirugía.

7.1. Procedimientos quirúrgicos. FS-LASIK y SMILE

Las cirugías refractivas fueron realizadas en todos los casos exclusivamente por los mismos dos cirujanos experimentados (Dr. Jorge Alió del Barrio y Dr. Jorge Luciano Alió y Sanz) siguiendo un mismo protocolo quirúrgico.

El nomograma quirúrgico para la corrección de la miopía implicó una sobrecorrección de la esfera refractiva de 0,25 D para LASIK y una sobrecorrección del 10 % de la esfera refractiva para SMILE, independientemente del nivel de ametropía.

FS-LASIK

Previa desinfección palpebral y conjuntival con una solución de povidona yodada diluida, se colocó un paño quirúrgico estéril y un blefarostato. Bajo anestesia tópica con lidocaína al 2 %, el láser Visumax FS utilizó los siguientes parámetros para la creación del flap: un patrón circular con una energía de lecho de 200 nJ, una separación de punto y línea de 4 μm y un espesor de flap de 110 μm con 9 mm de diámetro del mismo.

Tras levantar el colgajo con una espátula, se realizó ablación con láser excímer, programando una zona óptica mayor o igual al tamaño pupilar escotópico. Posteriormente se reposicionó el colgajo con una cánula tras irrigación del estroma residual con solución salina balanceada

(BSS). Al final de la cirugía, se instruyó al paciente para instilar la semana siguiente gotas antibióticas y antiinflamatorias (Tobradex, Alcon) periódicas.

SMILE

Previa desinfección palpebral y conjuntival con una solución de povidona yodada diluida, se colocó un paño quirúrgico estéril y un blefarostato. Bajo anestesia tópica con lidocaína al 2 %, para la cirugía SMILE, el láser Visumax FS usó los siguientes parámetros: un patrón circular con una energía de pulso de 120 nJ, un espacio entre puntos de 3,8 μm (para el lentículo), un diámetro de lentículo de 6,5 mm ajustado al tamaño de la pupila escotópica (zona óptica de hasta 7,0 mm, con 6,5 mm como estándar diámetro) y un espesor de cap objetivo de 120 μm .

Después de crear el lentículo, se disecaron las interfases superficial y profunda y se extrajo el lentículo a través de un corte lateral anterior de 2,3 mm. Se instilaron las mismas gotas antibióticas y antiinflamatorias al final de la cirugía.

7.2. Luz Pulsada Intensa

El tratamiento con IPL fue realizado exclusivamente por una oftalmóloga con experiencia (Dra. María Martínez Hergueta) siguiendo el mismo protocolo de tratamiento. La terapia comenzó la semana previa a la cirugía, llevando a cabo 3 sesiones con un intervalo de dos semanas entre cada una de ellas. El enmascaramiento de los pacientes del grupo control se realizó mediante la aplicación de un protocolo de IPL idéntico al grupo experimental, pero sin el empleo de energía mediante un filtro de luz opaco.

La terapia con IPL fue realizada con el dispositivo M22 Optima IPL® (Lumenis, Israel) en todos los casos, utilizando las guías de luz de zafiro rectangulares de 15x35 mm y 8x15 mm y la guía de luz cilíndrica de 6 mm con enfriamiento continuo por contacto y ajustando los parámetros de los filtros de longitud de onda y fluencia de energía de acuerdo con la clasificación de Fitzpatrick (tabla 7.1).

Clasificación de Fitzpatrick	Longitud de onda (nm)	Fluencia (J/cm ²)	Pulso	Duración (ms)	Delay (ms)
Región malar y párpado inferior (guía 15x35mm)					
I	560	20	Triple	3	15
II	560	19	Triple	3	20
III	560	18	Triple	3	25
IV	560	17	Triple	3	30
Párpado inferior (guía cilíndrica)					
I - IV	590	16	Triple	6	50
Párpado superior (guía 8x15mm)					
I	590	11	Triple	6	50
II	590	11	Triple	6	50
III	590	10	Triple	6	50
IV	590	10	Triple	6	50

Tabla 7.1: Parámetros utilizados de acuerdo con la Clasificación de Fitzpatrick.

El protocolo de tratamiento se inició tras limpieza facial de cara, párpados y pestañas e instilación de anestésico tópico doble (clorhidrato de tetracaína al 0,1 % y clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4 % (Anestésico doble®, Alcon)). Fue realizado en 3 pasos (figura 7.1):

1. Durante *el primer paso* se realiza el tratamiento del área infraorbitaria y de los párpados inferiores:
 - a) Se cubren los párpado superiores y la línea de las pestañas con un protector adhesivo facial ocular (IPL-Eye Patch®, Theia Eye Laboratories, EEUU).
 - b) Se aplica una capa generosa de gel de ultrasonidos frío (Gel conductor, PhysiCeuticals Laboratories, España).
 - c) Se realiza una técnica de doble paso de 12 impactos contiguos con la guía de luz rectangular de 15x35 mm de trago a trago pasando a través de las mejillas a 3 mm del margen palpebral inferior y de 1 impacto sobre la nariz.
2. Durante *el segundo paso* se aplica el tratamiento de forma más localizada sobre el párpado inferior:

- a) Se mantiene el protector adhesivo facial en la misma posición elevándolo suavemente para exponer algo más el párpado inferior, pero sin mostrar la línea de las pestañas.
 - b) Se vuelve a aplicar una capa de gel de ultrasonidos frío.
 - c) Se realiza una técnica de un único paso de 6 impactos contiguos con la guía de luz cilíndrica de 6 mm a 2 mm del margen palpebral inferior y apoyándonos sobre el reborde orbitario inferior.
3. Durante el *tercer paso* se realiza el tratamiento de los párpados superiores:
- a) Se retira el protector adhesivo del párpado superior y lo colocamos sobre el párpado inferior manteniendo los ojos cerrados, de tal manera que protegemos la línea de las pestañas superiores e inferiores.
 - b) Aplicamos de nuevo una gruesa capa de gel de ultrasonido frío sobre la zona a tratar.
 - c) Instruimos al paciente para que mire hacia abajo, al mismo tiempo que realizamos una suave tensión de la ceja superior para estirar la piel del párpado superior, de esta forma se evita el posible contacto sobre la córnea.
 - d) Se realiza una técnica de doble paso de 3 impactos contiguos con la guía de luz rectangular de 8x15 mm a 3 mm del margen palpebral superior.

Inmediatamente después del tratamiento con IPL se realizó la expresión de las GM de los párpados superiores e inferiores con pinzas Collins® (Alemania) y se indicó tratamiento con Softacort® (Laboratorios Théa; Francia) 3 veces al día durante 3 días.

En nuestro caso no se hizo uso de protector de superficie corneal al valorar su uso un riesgo de trauma para el flap y el cap en el postoperatorio inmediato y por tanto lo consideramos no idóneo para pacientes post-cirugía refractiva inmediata. La eficacia y seguridad de esta modificación técnica de IPL periocular y palpebral ha sido publicada en un estudio reciente por nuestro grupo (Martínez-Hergueta et al., 2022) en donde no se reportaron efectos adversos, por lo que su aplicación directa a bajas energías sin el uso de un protector de superficie corneal se comprobó como segura. Además, demostró una mejoría estadísticamente significativa de la meibografía ($p < 0,050$) observándose una mejora en el número y morfología de las glándulas de meibomio y una mejoría del resto de parámetros de superficie corneal.

Para finalizar, como hemos mencionado anteriormente el placebo se realizó siguiendo el mismo protocolo de tratamiento y de visitas, pero en este caso la longitud de onda era filtrada por un medio opaco que impedía el uso de energía.

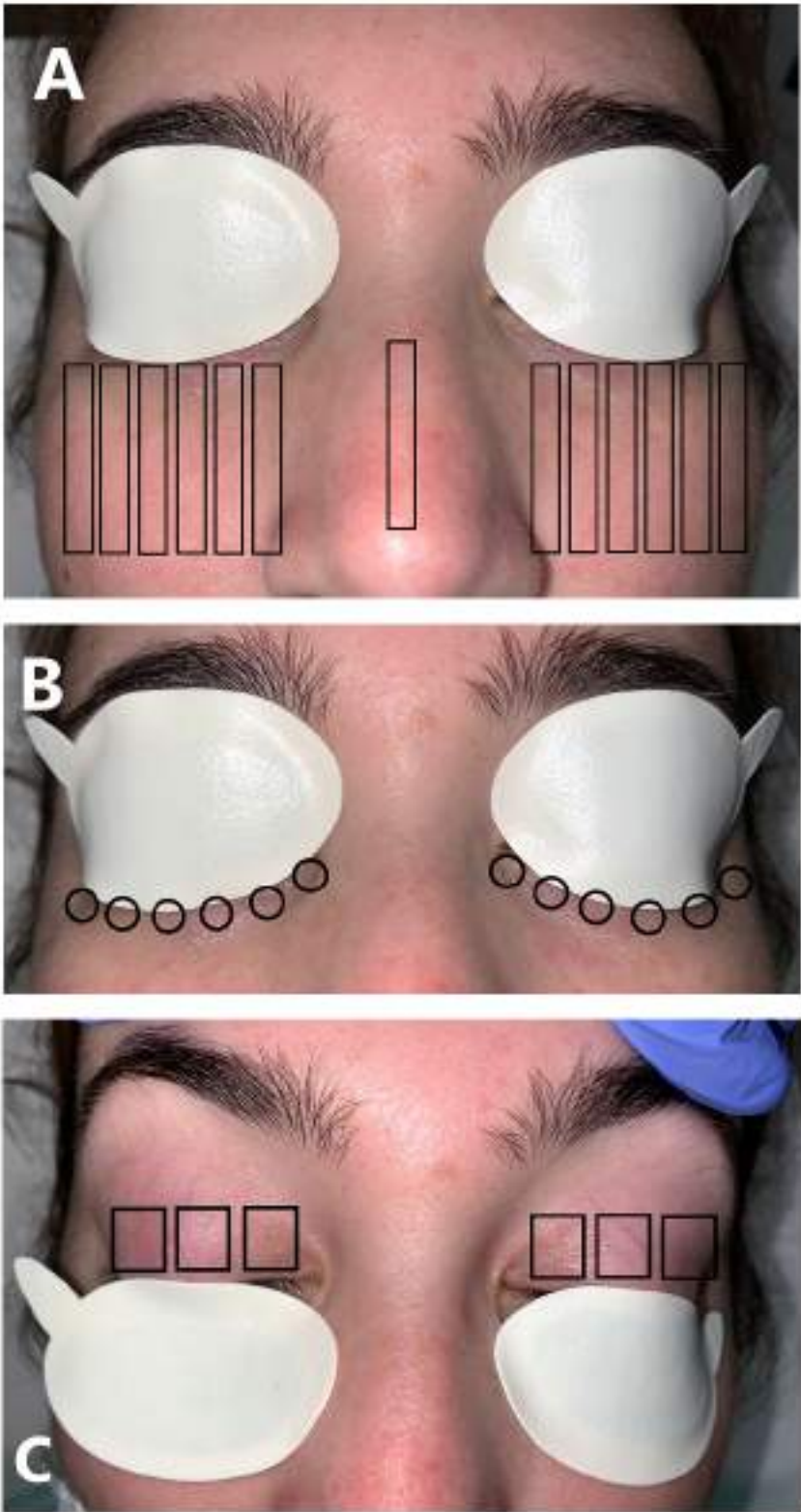


Figura 7.1: Protocolo de IPL A. Paso 1. B. Paso 2. C. Paso 3.

8 | Desarrollo del estudio

8.1. Definición de las variables, instrumentos y técnicas de medición

Como ya se ha mencionado previamente, las variables fueron clasificadas en objetivas a realizar por un observador no enmascarado y subjetivas a realizar por un observador enmascarado (tabla 8.1).

Variables objetivas	Variables subjetivas
Datos demográficos.	Medidas optométricas.
Cuestionarios de ojo seco.	Examen con lámpara de hendidura.
Keratograph 5M.	
Topografía corneal.	
Aberrometría corneal y ocular.	
Sensibilidad al contraste.	

Tabla 8.1: Variables de estudio.

Anamnesis inicial

Se realizaba en la primera consulta preoperatoria.

- Anamnesis completa con:
 1. Edad (años completos) y sexo (Masculino / Femenino).
 2. Historia médica ocular y sistémica previa.
 3. Tratamiento ocular y sistémico previo o concomitante.
- Fototipo de piel según la clasificación de Fitzpatrick: se realizaba para fijar los parámetros de energía a utilizar durante la terapia con IPL (tabla 4.1).

Además, en cada una de las visitas se recogía la frecuencia de uso diaria o semanal de lágrimas artificiales, los tratamientos concomitantes en el momento de la visita y los posibles acontecimientos adversos derivados del estudio.

Variables optométricas

Fueron recogidas en cada consulta por un optometrista enmascarado. La cicloplejia obtenida en primera visita fue realizada mediante colirio de ciclopentolato (Colicursi ciclopléjico® Laboratorios Cusi, Barcelona, España) con la instilación de una gota en cada ojo cada 10 minutos y su medición a los 30 minutos de la primera gota. Los parámetros que se evaluaron se recogen en la tabla 8.2.

Medida optométrica	Descripción
Agudeza visual lejana sin corrección (AVSC)	Obtenida en condiciones mesópicas y medida en escala decimal mediante panel de Snellen, situando a la persona examinada a una distancia de 6 metros.
Agudeza visual lejana mejor corregida (AVMC)	Obtenida en condiciones mesópicas con la mejor refracción en montura de prueba y medida en escala decimal mediante panel de Snellen, situando a la persona examinada a una distancia de 6 metros.
Refracción manifiesta	Esfera y cilindro en dioptrías y eje del cilindro evaluados con lente de prueba.
EE de la refracción manifiesta	Suma algebraica del error esférico y la mitad del error cilíndrico.
Refracción ciclopléjica	Esfera y cilindro en dioptrías y eje del cilindro evaluados mediante autorrefractómetro ARK-510A (NIDEK) tras cicloplejía.
EE de la refracción ciclopléjica	Suma algebraica del error esférico y la mitad del error cilíndrico de la refracción ciclopléjica.

Tabla 8.2: Variables optométricas. EE: Equivalente esférico.

Cuestionarios de ojo seco

Se utilizaron dos cuestionarios para indagar acerca de la sintomatología de ojo seco y sus repercusiones en la calidad de vida y la calidad visual. Los cuestionarios fueron entregados a todos los participantes del estudio al principio de cada consulta para su cumplimentación previa a la visita:

1. Cuestionario VAS (Bijur et al., 2001) (apéndice 4): es una escala visual analógica para determinar la severidad de los síntomas de ojo seco. Se trata de un cuestionario con 4 ítems (sensación de quemazón u hormigueo, sensación de cuerpo extraño, sequedad ocu-

lar y dolor) en el que cada uno es representado mediante una línea horizontal que va desde los 0 mm (ausencia de síntomas) a los 100 mm (sintomatología más severa). El paciente marcaba su nivel de molestias sobre la línea horizontal con una línea vertical y posteriormente se medía la distancia en milímetros con una regla. Cada ojo era evaluado por separado y la puntuación final que podía variar de 0 a 100 se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Suma en mm de los 4 ítems}}{4}$$

2. Cuestionario OSDI (Ocular Surface Disease Index© Allergan, Inc.) (Schiffman et al., 2000) (apéndice 5): consiste en un cuestionario de 12 ítems organizados en 3 bloques diferenciados. El primero indagaba acerca de las molestias oculares generadas por el ojo seco (sensibilidad a la luz, sensación de arenilla, dolor, visión borrosa y mala visión); el segundo preguntaba acerca del grado de funcionalidad y las limitaciones que este ojo seco produce (leer, conducir, trabajar con un ordenador o cajero automático y ver la televisión); el tercer bloque intentaba relacionar estos síntomas con factores ambientales (viento, lugares secos y aire acondicionado).

Los ítems se puntuaban en una escala de 0 a 4 según la frecuencia de aparición de sus síntomas, en donde 0 supone aparición de síntomas en ningún momento; 1, casi en ningún momento; 2, el 50 % del tiempo; 3, casi en todo momento y 4, en todo momento. Tras finalizar el cuestionario se obtuvo una puntuación final que oscilaba entre 0 y 100 por medio de la siguiente fórmula:

$$25 \times \frac{\text{Suma de las puntuaciones}}{\text{Preguntas contestadas}}$$

La puntuación final fue valorada tanto de manera cuantitativa como de forma cualitativa siguiendo la tabla 8.3, (Miller et al., 2010).

OSDI	Severidad
0 - 12	Normal
13 - 22	Leve
23 - 48	Moderada
49 - 100	Severa

Tabla 8.3: Puntuación OSDI clasificada de forma cualitativa.

Keratograph 5M

El Oculus Keratograph 5M® (Oculus, Wetzlar, Alemania) fue realizado en cada consulta anterior a la exploración en lámpara de hendidura para evitar al máximo la manipulación previa de la superficie ocular. Se realizaba en una sala de baja iluminación a temperatura ambiente evaluando cada ojo por separado y pidiéndole al paciente que se apoyase sobre la mentonera y que fijase su vista sobre el centro de los discos de Plácido.

Los datos fueron analizados tanto de forma cuantitativa como de forma cualitativa para la AML, el NITBUT y la hiperemia conjuntival. En el caso de la meibografía, la captura fotográfica fue comparada con una clasificación estandarizada (meiboscore) tanto para el párpado superior como para el inferior (figura 2.8).

Los parámetros evaluados se recogen en las tablas 8.4 y 8.5.

Keratograph 5M	Parámetro	Descripción
Análisis cuantitativo de la lágrima	Altura del menisco lagrimal inferior (AML)	<p>Se calculó la altura del menisco marcando como puntos de referencia el límite superior del menisco lagrimal y el límite superior del párpado inferior.</p> <p>Se realizaron 3 medidas del menisco lagrimal en región nasal, zona central y temporal y se obtuvo la media de todas ellas en milímetros (figura 8.1).</p>
Análisis de la estabilidad de la película lagrimal	Tiempo medio de ruptura de la lágrima por método de no contacto (NITBUT)	<p>Se le pidió al paciente que fijando la mirada al centro parpadease 2 veces y que a partir de entonces intentase aguantar el mayor tiempo posible sin cerrar el ojo.</p> <p>Se tomaron 2 medidas obteniéndose la media de ambas en segundos y anotando el tiempo de ruptura media (figura 8.2).</p>
Análisis del enrojecimiento de la superficie ocular	Hiperemia conjuntival	<p>En sala no iluminada se tomó la medida de la hiperemia bulbar nasal y temporal según la clasificación Jenvis de 1 a 4.</p> <p>Se obtuvo como nivel de hiperemia la media de ambas medidas (figura 8.3).</p>
Análisis de las GM	Meibografía superior e inferior	<p>Se realizó una meibografía de no contacto previa eversión de los párpados superiores e inferiores.</p> <p>Posteriormente se comparó una foto con una escala normalizada de meiboscore.</p> <p>La puntuación obtenida fue la media entre ambos párpados.</p>

Tabla 8.4: Parámetros del Keratograph 5M.

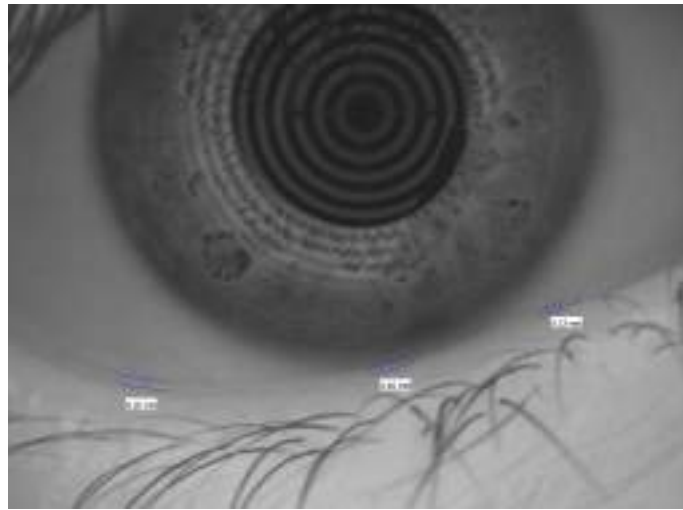


Figura 8.1: Medición de la AML en el K5M. Se observan las tres medidas del menisco lagrimal en zona nasal, central y temporal.

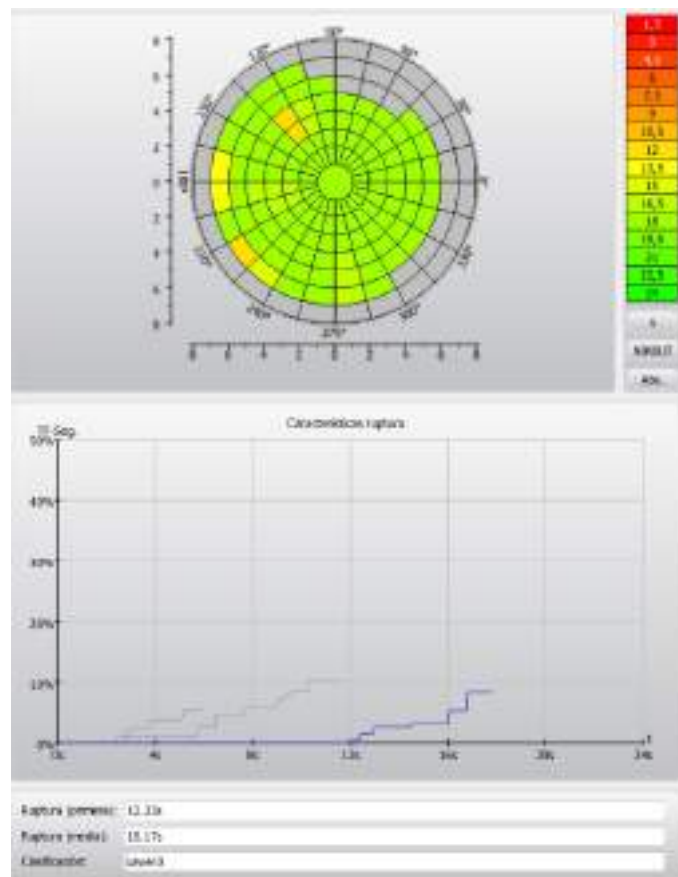


Figura 8.2: Medición del NI-TBUT en el K5M. Se observa arriba un mapa topográfico de la película lagrimal de colores en donde la gama amarillo-naranja indica el lugar de las primeras rupturas de la lágrima. Abajo el topógrafo obtiene las mediciones del tiempo de la primera ruptura y la ruptura media en segundos.



Figura 8.3: Medición de la hiperemia ocular. Abajo se obtienen las mediciones del enrojecimiento bulbar y limbar, el área ocular analizada y el enrojecimiento bulbar medio.

Parámetro	Clasificación	Descripción
AML	Muy alto	>0,35 mm
	Normal	Entre 0,20 - 0,35 mm
	Ligeramente disminuido	Entre 0,15 - 0,19 mm
	Bajo	<0,15 mm
NITBUT	Por encima de la media	>15 segundos
	Normal	Entre 11,01 - 15 segundos
	Corto	Entre 7 y 11 segundos
	Muy corto	<7 segundos
Hiperemia conjuntival	1: Normal	<1,5
	2: Leve	Entre 1,6 - 2,5
	3: Moderada	Entre 2,6 - 3,5
	4: Severa	>3,5
Meibografía infrarroja	0	Sin pérdida de GM
	1	Pérdida inferior al 33 %
	2	Pérdida entre el 33 % - 66 %
	3	Pérdida superior al 66 %

Tabla 8.5: Descripción de las variables del K5M y su clasificación cualitativa.

Examen con lámpara de hendidura

En cada visita se realizaba un examen completo con lámpara de hendidura por un observador enmascarado que incluía entre otros:

1. Examen de párpados y anejos: buscando presencia de alteraciones palpebrales, cambios del margen, telangiectasias, borde de las pestañas, punto lagrimal, secreciones, obstrucción de GM y signos de blefaritis.
2. Examen de superficie ocular: buscando presencia de hiperemia conjuntival o ciliar, alteraciones corneales o alteraciones iridianas y presencia o ausencia de haze corneal.
3. Tonometría de aplanación con tonómetro Goldmann.
4. Examen de fondo de ojo.

El grado de DGM se describió en función de la calidad de la secreción meibomiana (Tomlinson et al., 2011) la cual se evaluó en cada una de las 8 glándulas del tercio central del párpado inferior en una escala del 0 - 3 para cada glándula (tabla 8.6).

Grado de DGM	Secreción meibomiana
0	Secreción clara.
1	Secreción turbia.
2	Secreción turbia con gránulos.
3	Secreción espesa como la pasta de dientes.

Tabla 8.6: Clasificación de la DGM.

La superficie corneal se describió aplicando método de tinción con fluoresceína y con el uso de la escala Oxford (Bron et al., 2003) (apéndice 6).

Otras pruebas complementarias

Topografía corneal

La topografía corneal se basa en el principio de proyección y análisis de un reflejo luminoso sobre la curvatura corneal para su estudio. El aparato utilizado en nuestro caso fue el

topógrafo MS-39 (CSO, Italia), el cual utiliza un sistema de reflexión basado en 22 anillos de discos de Plácido.

Fue realizado en una sala de baja iluminación donde el paciente fue instruido para apoyar la cabeza sobre la mentonera y mirar a un punto fijo mientras un optometrista realizaba la prueba. Las medidas obtenidas de queratometría plana (K1), queratometría curva (K2), queratometría media (Km), espesor corneal central y punto corneal más delgado se recogen en la tabla 8.7.

Aparato	Variables	Descripción
Topografía corneal (MS-39, CSO, Italia)	K1	Poder corneal en el meridiano menos curvo en la zona de 3 mm centrales.
	K1 eje	Eje del meridiano menos curvo en la zona de 3 mm centrales.
	K2	Poder corneal en el meridiano más curvo en la zona de 3 mm centrales.
	K2 eje	Eje del meridiano más curvo en la zona de 3 mm centrales.
	Km	Poder corneal promedio en la zona de 3 mm centrales.
	Espesor corneal central (CCT)	Grosor corneal del centro.
	Punto más delgado (Thinnest point)	Grosor corneal del punto más delgado.

Tabla 8.7: Medidas obtenidas de la topografía corneal. K1: queratometría plana. K2: queratometría curva. Km: queratometría media.

Aberrometría corneal y ocular

La aberrometría permite la detección de las aberraciones oculares. El aparato utilizado para la medición de la aberrometría corneal fue también el topógrafo MS-39 (CSO, Italia) y para la aberrometría ocular el aberrómetro Osiris (CSO, Italia). Las medidas se realizaron bajo el mismo protocolo que la topografía corneal y se recogen en la tabla 8.8.

Aparato	Variabes	Descripción
Aberrometría corneal (MS-39, CSO, Italia)	Coma	Aberración de tercer orden causada porque los rayos periféricos presentan enfoques en la retina a varias distancias.
	Coma-like	RMS de las aberraciones pares: componente de cuarto orden z4 y componente de sexto orden z6.
	Spherical	Aberración de cuarto orden causada por la diferencia entre los rayos del eje pupilar y los periféricos que entran más curvos y se enfocan antes.
	Spherical-like	RMS de las aberraciones impares componente de tercer orden z3, de quinto orden z5 y de séptimo orden z7.
	Total HOA	Aberraciones de tercer orden en adelante.
Aberrometría ocular (Osiris, CSO, Italia)	Función de dispersión de punto (PSF)	Intensidad del frente de onda sobre la retina. Mide la calidad visual.

Tabla 8.8: Medidas obtenidas de la aberrometría corneal y ocular. RMS: raíz cuadrada media. PSF: función de dispersión de punto.

Análisis de sensibilidad al contraste

La función de sensibilidad al contraste (del inglés; contrast sensitivity function: CSF) es la capacidad de detección que tiene un paciente del nivel de contraste más bajo para un tamaño dado de un patrón de rejilla. Se utiliza para evaluar la calidad visual del paciente y su capacidad para distinguir imágenes de bajo contraste. Además, permite detectar cambios sutiles en la refracción no identificados por medio del test de Snellen (VectorVision, 23 de Agosto de 2022).

La prueba fue realizada con el test CSV-1000 (VectorVision, EEUU) en una sala con iluminación media, situando al paciente a una distancia de 2,5 metros y evaluando cada ojo por separado con la mejor corrección. El panel consta de 4 frecuencias espaciales (3, 6, 12, 18 ciclos/grado) (A, B, C, D) con rejillas de más (frecuencias bajas) a menos gruesas (frecuencias altas) con 8 columnas cada una para la sensibilidad al contraste. En cada columna hay 2 círculos, de las cuales uno de ellos presenta un fondo liso y otro rayado (figura 8.4).

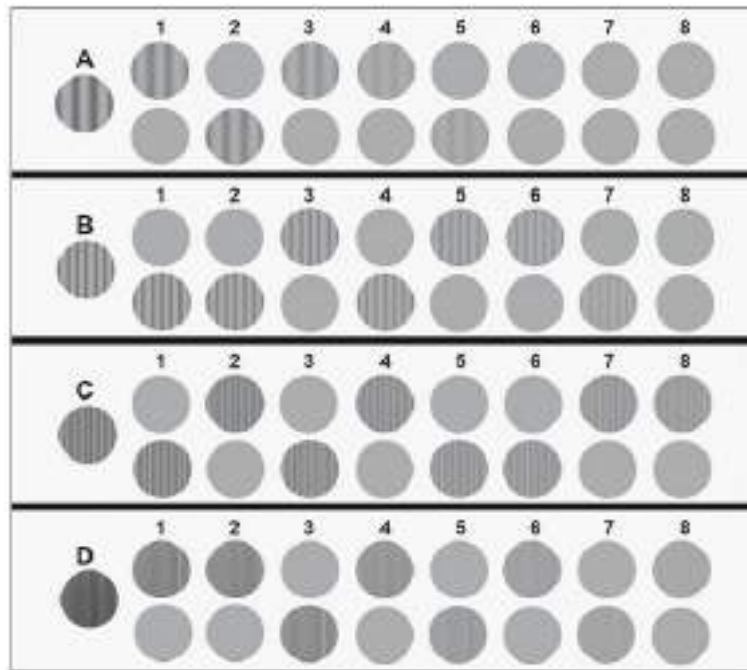


Figura 8.4: Test de sensibilidad al contraste CSV-1000.

Comenzamos evaluando cada fila de manera independiente y se instruyó al paciente para que localizase arriba o abajo las figuras que se presentasen con rayas para cada una de las columnas 1 - 8. Si el paciente contestaba de manera correcta en una columna, se continuaba con la siguiente. Cuando el paciente contestaba de forma incorrecta, se preguntaba por la siguiente columna, en caso de acierto se retrocedía a la columna fallada y finalmente si volvía a cometer el error, se anotaba como válido la última columna contestada correctamente.

Con todo ello se pudo dibujar la curva de sensibilidad al contraste teniendo en cuenta cada ojo por separado (apéndice 7).

8.2. Seguimiento

El seguimiento total del estudio fue de 6 meses, con un total de 6 visitas. Los procedimientos que se realizaron en cada visita se recogen en la tabla 8.9.

	Visita 0 (-10 a -5)	Visita 1 (día 0)	Visita 2 (1)	Visita 3 (7±1)	Visita 4 (21±7)	Visita 5 (90±30)	Visita 6 (180±30)
Inclusión	X						
Anamnesis	X	X	X	X	X	X	X
Consentimiento	X						
Agudeza visual	X		X	X	X	X	X
Refracción	X			X	X	X	X
OSDI	X			X	X	X	X
VAS	X			X	X	X	X
Frecuencia de lágrimas	X			X	X	X	X
AML	X			X	X	X	X
NI-BUT	X			X	X	X	X
Hiperemia	X			X	X	X	X
Meibografía	X			X	X	X	X
Lámpara de hendidura	X		X	X	X	X	X
Oxford	X		X	X	X	X	X
Blefaritis	X		X	X	X	X	X
Haze corneal	X		X	X	X	X	X
Topografía	X			X	X	X	X
Aberrometría	X				X	X	X
CSF	X				X	X	X
Cirugía		X					
IPL	X			X	X		
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X
Acontecimientos adversos	X	X	X	X	X	X	X

Tabla 8.9: Cronograma del estudio.

9 | Procesamiento de datos y análisis estadístico

Todos los datos demográficos y clínicos fueron recogidos en una base de datos y analizados con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 26.0. Esta base de datos se encontraba a cargo del investigador principal y solo podían tener acceso exclusivamente los investigadores colaboradores y la persona encargada del análisis estadístico. Se adjudicó una secuencia dicotómica (0, 1) a cada ojo y se seleccionó de manera aleatoria los datos de un único ojo por paciente para ajustar el efecto de la correlación entre los dos ojos de un mismo sujeto en los resultados. Adicionalmente se realizó también un análisis GEE (ecuación de estimación generalizada) para ajustar la correlación entre ojos de un mismo paciente (Ying, Maguire, Glynn, y Rosner, 2017).

El estudio descriptivo de las variables cuantitativas de los sujetos en cada grupo se realizó mediante estimación puntual, tratando las variables como medias, desviaciones estándar (DE), rangos intercuartílicos (RIQ) y medianas. Las variables cualitativas de meibografía, escala Oxford y calidad de la secreción meibomiana fueron analizadas de manera cuantitativa

Dada la no normalidad de las variables cuantitativas analizadas por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, el análisis se realizó mediante comparaciones dos a dos siguiendo el método de la U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis mediante el coeficiente de correlación de Spearman para aquellas variables que resultaron significativas con las variables obtenidas en el Keratograph.

El impacto del tamaño del efecto observado entre grupos se realizó mediante el estadístico g de Hedges para tamaños muestrales inferiores a 20 pacientes por grupo y la d de Cohen para tamaños muestrales superiores y se utilizó para determinar si existían variaciones clínicamente relevantes entre el grupo experimental respecto al placebo considerándose un impacto moderado para valores entre 0,50 y 0,70; grande para valores entre 0,70 y 1 y muy grande para valores superiores.

La comparación entre las medidas de los cuestionarios de ojo seco y las variables de la superficie ocular recogidas previa y posteriormente a la intervención se realizó para muestras relacionadas dos a dos mediante el test de rangos con signo de Wilcoxon.

Finalmente, se consideró significativa un p valor inferior a 0,050.

Parte IV

Resultados

10 | Características de la población de estudio

10.1. Datos demográficos

Durante el periodo comprendido entre febrero de 2021 y mayo de 2023, se reclutaron 61 pacientes para el ensayo clínico (figura 10.1). De ellos, 35 pacientes se asignaron al grupo de FS-LASIK (18 en el grupo de estudio y 17 en el grupo control) y 26 pacientes se asignaron al grupo de SMILE (13 en el grupo de estudio y 13 en el grupo control). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a edad ($p = 0,965$) y sexo ($p = 0,695$).

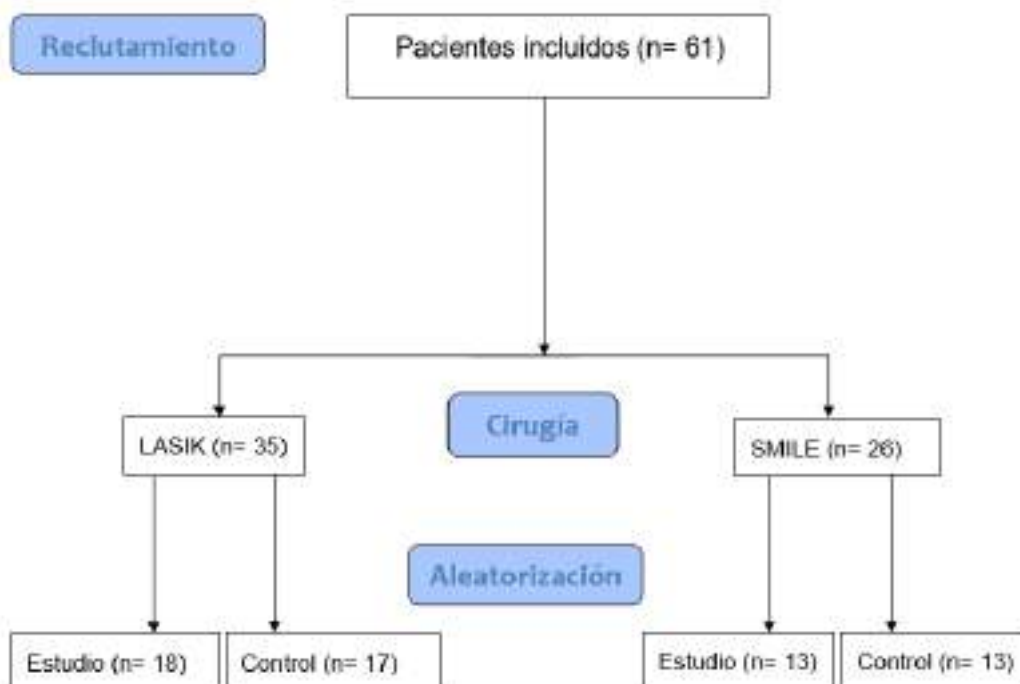


Figura 10.1: Pacientes incluidos en el estudio y aleatorización de grupos.

La edad media de la muestra completa fue de $32,90 \pm 7,60$ años (rango 20 - 51 años) y en cuanto al sexo encontramos que el 54,10 % fueron mujeres, mientras que el 45,90 % fueron hombres. La tabla 10.1 y 10.2 muestra los estadísticos descriptivos de edad, fototipo de piel y sexo según tipo de cirugía y según grupo control y grupo estudio.

IPL	Cirugía	Edad	Piel
Grupo control	FS-LASIK	32,60 ± 7,91	3,00 ± 0,82
	SMILE	33,14 ± 8,73	2,46 ± 0,78
Grupo estudio	FS-LASIK	35,89 ± 7,30	2,61 ± 0,78
	SMILE	29,99 ± 4,49	2,77 ± 0,83

Tabla 10.1: Variables descriptivas de edad y fototipo de piel de la muestra.

IPL	Cirugía	Mujer	Hombre
Grupo control	FS-LASIK	8 (47,1 %)	9 (52,9 %)
	SMILE	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)
Grupo estudio	FS-LASIK	11 (61,1 %)	7 (38,9 %)
	SMILE	5 (38,5 %)	8 (61,5 %)

Tabla 10.2: Variables descriptivas de sexo de la muestra.

Todos los pacientes completaron el estudio hasta la última visita, no se reportaron complicaciones derivadas de la terapia con IPL ni se necesitaron más reintervenciones en ninguno de los pacientes.

11 | Resultados visuales y refractivos y del análisis de sensibilidad al contraste

Para el análisis de las variables visuales (agudeza visual sin corrección y mejor corregida, esfera, cilindro y equivalente esférico) se excluyeron de los grupos aquellos ojos previamente ambliopes, los ojos hipermetrópicos, así como aquellos ojos con un objetivo refractivo visual final miópico. Se incluyeron un total de 47 ojos (26 en el grupo estudio y 21 en el grupo control), de los cuales 22 pertenecían al grupo de FS-LASIK (14 en el grupo estudio y 8 en el grupo control) y 25 pertenecían al grupo SMILE (12 en el grupo estudio y 13 en el grupo control) (figura 11.1).

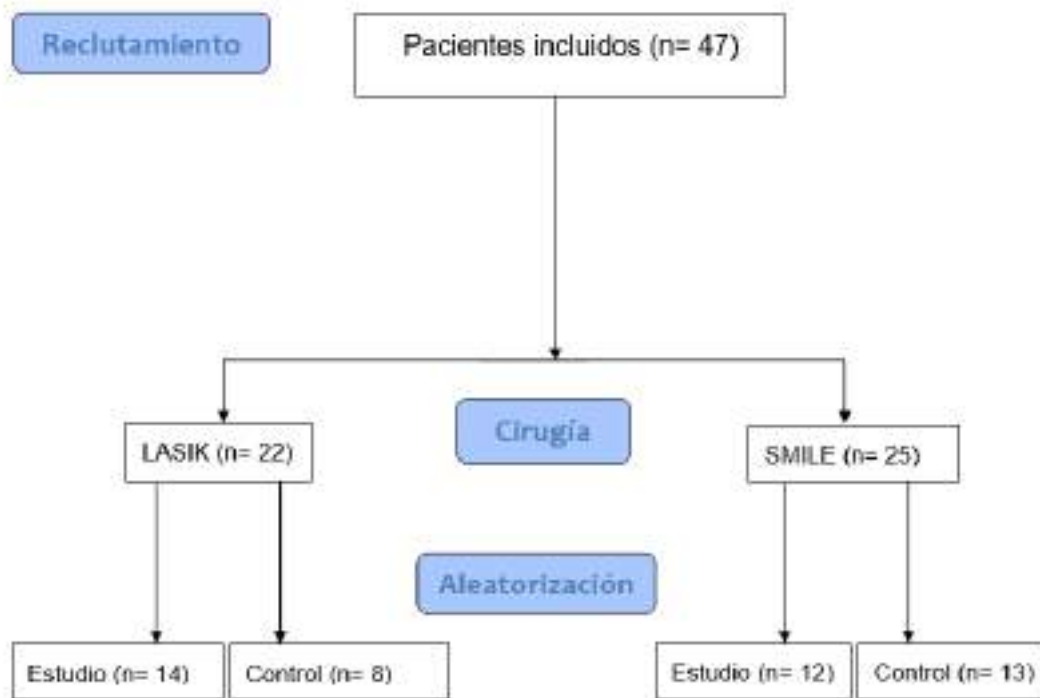


Figura 11.1: Pacientes incluidos en el estudio para la medida de las variables visuales y refractivas y aleatorización de grupos.

FS-LASIK

Durante el análisis de los datos obtenidos de la agudeza visual (tabla 11.1), se compararon los resultados del grupo de estudio y el grupo placebo durante el periodo de seguimiento. Los resultados no encontraron diferencias significativas en la agudeza visual entre ambos grupos en ninguna de las visitas realizadas. La agudeza visual mejor corregida media para el grupo de estudio y el grupo placebo en la visita inicial fue de $1,10 \pm 0,11$ y $1,15 \pm 0,09$, respectivamente ($p = 0,217$). En la visita final, la agudeza visual mejor corregida media para el grupo de estudio y el grupo placebo fue de $1,15 \pm 0,09$ y $1,23 \pm 0,11$ respectivamente ($p = 0,165$). El equivalente esférico al inicio para el grupo estudio fue de $-2,00 \pm 1,60$ dioptrías (D) y para el grupo control de $-0,94 \pm 0,96$ D ($p = 0,065$) y en la visita final el equivalente esférico fue de $0,09 \pm 0,30$ D y $-0,03 \pm 0,09$ D respectivamente ($p = 0,204$).

FS-LASIK	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
AVSC			
<i>Visita 0</i>	0,19 ± 0,16	0,37 ± 0,30	0,170
<i>1 mes</i>	1,02 ± 0,13	1,12 ± 0,19	0,182
<i>3 meses</i>	1,07 ± 0,11	1,11 ± 0,18	0,719
<i>6 meses</i>	1,05 ± 0,15	1,18 ± 0,16	0,075
AVMC			
<i>Visita 0</i>	1,10 ± 0,11	1,15 ± 0,09	0,217
<i>1 mes</i>	1,13 ± 0,10	1,13 ± 0,18	0,882
<i>3 meses</i>	1,10 ± 0,10	1,16 ± 0,17	0,373
<i>6 meses</i>	1,15 ± 0,09	1,23 ± 0,11	0,165
Esfera			
<i>Visita 0</i>	-2,00 ± 1,60	-0,94 ± 0,96	0,065
<i>1 mes</i>	0,05 ± 0,42	0,03 ± 0,09	1,000
<i>3 meses</i>	0,13 ± 0,30	0,00 ± 0,13	0,246
<i>6 meses</i>	0,09 ± 0,30	-0,03 ± 0,09	0,204
Cilindro			
<i>Visita 0</i>	-0,98 ± 1,10	-1,37 ± 1,08	0,390
<i>1 mes</i>	-0,23 ± 0,23	-0,06 ± 0,18	0,068
<i>3 meses</i>	-0,19 ± 0,20	-0,12 ± 0,19	0,391
<i>6 meses</i>	-0,14 ± 0,21	-0,06 ± 0,18	0,294
EE			
<i>Visita 0</i>	-2,50 ± 1,45	-1,63 ± 0,97	0,124
<i>1 mes</i>	0,06 ± 0,39	0,00 ± 0,13	0,330
<i>3 meses</i>	0,03 ± 0,27	-0,06 ± 0,13	0,375
<i>6 meses</i>	0,02 ± 0,32	-0,06 ± 0,12	0,262

Tabla 11.1: Análisis descriptivo de las variables visuales en el grupo FS-LASIK y refractivas medidas en dioptrías. AVSC: agudeza visual sin corrección. AVMC: agudeza visual mejor corregida. EE: equivalente esférico.

Se realizó también un análisis de la sensibilidad al contraste (tabla 11.2) en las 4 frecuencias (A:3, B:6, C:12, D:18) sin observarse diferencias entre grupos ($p > 0,050$) a excepción de la frecuencia C a los 3 meses postoperatorios con una media de $7,00 \pm 1,03$ para el grupo estudio y $7,69 \pm 0,60$ para el grupo control (diferencia de medias $-0,69$; IC95 % $-1,16$ — $-0,01$; $p = 0,030$) y la frecuencia D en la visita de 6 meses con una media de $6,83 \pm 1,20$ para el grupo estudio y $7,76 \pm 0,44$ para el grupo control (diferencia de medias $-0,93$; IC95 % $-1,63$ — $-0,23$; $p = 0,011$), datos que en el análisis bivariado de Spearman no se correlacionaron con ninguna de las variables objetivas del K5M.

FS-LASIK	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
SC A			
<i>Visita 0</i>	5,22 ± 0,88	5,59 ± 0,87	0,245
<i>1 mes</i>	5,28 ± 0,75	5,88 ± 1,03	0,088
<i>3 meses</i>	5,61 ± 0,50	5,69 ± 0,79	0,986
<i>6 meses</i>	5,61 ± 1,09	6,06 ± 0,90	0,245
SC B			
<i>Visita 0</i>	6,50 ± 1,25	6,59 ± 1,23	0,858
<i>1 mes</i>	6,22 ± 1,06	6,50 ± 1,03	0,443
<i>3 meses</i>	6,78 ± 0,81	6,88 ± 1,03	0,670
<i>6 meses</i>	6,61 ± 0,92	6,88 ± 0,78	0,306
SC C			
<i>Visita 0</i>	6,50 ± 1,69	6,88 ± 1,27	0,636
<i>1 mes</i>	6,61 ± 1,58	7,00 ± 1,15	0,551
<i>3 meses</i>	7,00 ± 1,03	7,69 ± 0,60	0,030*
<i>6 meses</i>	6,83 ± 1,38	7,65 ± 0,61	0,160
SC D			
<i>Visita 0</i>	6,89 ± 1,28	7,59 ± 0,87	0,062
<i>1 mes</i>	7,00 ± 1,24	7,13 ± 1,20	0,746
<i>3 meses</i>	7,11 ± 0,90	7,56 ± 0,73	0,144
<i>6 meses</i>	6,83 ± 1,20	7,76 ± 0,44	0,011*

Tabla 11.2: Análisis descriptivo y analítico de la sensibilidad al contraste en el grupo FS-LASIK. SC: sensibilidad al contraste. A: 3 ciclos/grados. B: 6 ciclos/grados. C: 12 ciclos/grados. D: 18 ciclos/grados. (*): valor estadísticamente significativo.

SMILE

SMILE	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
AVSC			
<i>Visita 0</i>	0,05 ± 0,05	0,04 ± 0,05	0,566
<i>1 mes</i>	1,04 ± 0,16	0,93 ± 0,18	0,172
<i>3 meses</i>	1,07 ± 0,11	0,95 ± 0,18	0,083
<i>6 meses</i>	1,08 ± 0,13	0,96 ± 0,19	0,099
AVMC			
<i>Visita 0</i>	1,13 ± 0,10	1,10 ± 0,11	0,618
<i>1 mes</i>	1,07 ± 0,11	0,99 ± 0,11	0,122
<i>3 meses</i>	1,13 ± 0,10	1,06 ± 0,10	0,105
<i>6 meses</i>	1,12 ± 0,10	1,07 ± 0,11	0,195
Esfera			
<i>Visita 0</i>	-4,52 ± 1,50	-5,44 ± 1,82	0,189
<i>1 mes</i>	-0,02 ± 0,27	0,06 ± 0,34	0,401
<i>3 meses</i>	0,06 ± 0,24	-0,13 ± 0,32	0,127
<i>6 meses</i>	0,06 ± 0,34	-0,10 ± 0,34	0,179
Cilindro			
<i>Visita 0</i>	-0,65 ± 0,43	-0,75 ± 0,42	0,559
<i>1 mes</i>	-0,16 ± 0,23	-0,25 ± 0,27	0,386
<i>3 meses</i>	-0,17 ± 0,34	-0,36 ± 0,30	0,115
<i>6 meses</i>	-0,15 ± 0,27	-0,10 ± 0,34	0,055
EE			
<i>Visita 0</i>	-4,84 ± 1,47	-5,82 ± 1,85	0,182
<i>1 mes</i>	-0,09 ± 0,30	-0,07 ± 0,38	0,521
<i>3 meses</i>	-0,02 ± 0,17	-0,30 ± 0,35	0,013*
<i>6 meses</i>	-0,01 ± 0,27	-0,25 ± 0,35	0,053

Tabla 11.3: Análisis descriptivo de las variables visuales en el grupo SMILE y refractivas medidas en dioptrías. AVSC: agudeza visual sin corrección. AVMC: agudeza visual mejor corregida. EE: equivalente esférico. (*): valor estadísticamente significativo.

En cuanto a los resultados de las variables visuales en los pacientes del grupo SMILE, no se observaron diferencias significativas al inicio del estudio para ninguna de las variables (tabla 11.3). La agudeza visual se mantuvo en valores similares tanto para el grupo experimental como para el control, siendo la agudeza visual mejor corregida inicial de $1,13 \pm 0,10$ para el grupo tratado con IPL y de $1,10 \pm 0,11$ para el control ($p = 0,618$) y la agudeza visual final mejor corregida de $1,12 \pm 0,10$ y $1,07 \pm 0,11$ respectivamente ($p = 0,195$).

No se observaron diferencias de esfera y cilindro. El equivalente esférico inicial para el grupo estudio fue de $-4,84 \pm 1,47$ D y para el grupo control de $-5,82 \pm 1,85$ D ($p = 0,182$) observándose una diferencia a los 3 meses postquirúrgicos de $-0,02 \pm 0,17$ D para el grupo IPL vs $-0,30 \pm 0,35$ D para el grupo control (diferencia de medias 0,27; IC95 % 0,04 — 0,50; $p = 0,013$) (figura 11.2). El tamaño del efecto de esta diferencia según g de Hedges fue de 1,00 considerado grande, que sin embargo no mostró correlación con ninguna de las variables de superficie ocular registradas en el K5M en análisis mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

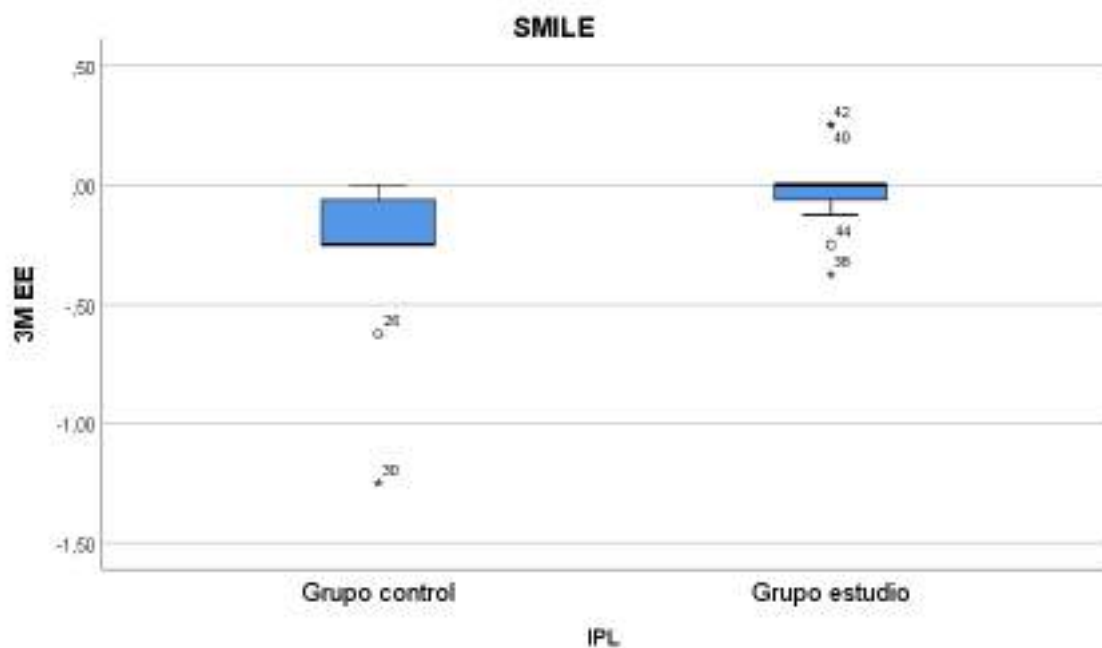


Figura 11.2: Diagrama de cajas del equivalente esférico (EE) en dioptrías del grupo SMILE a los 3 meses entre el grupo control y el estudio. 3M: tercer mes postoperatorio.

En cuanto al análisis de sensibilidad al contraste (tabla 11.4), los dos grupos mostraron resultados similares a excepción de la sensibilidad en la frecuencia de 12 ciclos/grados durante el primer ($7,15 \pm 1,21$ para el grupo estudio vs $5,92 \pm 1,44$ para el grupo control; diferencia de medias 1,23; IC95 % 0,04 — 2,28; $p = 0,020$) y el sexto mes ($7,69 \pm 0,48$ para el grupo estudio vs $7,08 \pm 0,90$ para el grupo control; diferencia de medias 0,61; IC95 % -0,29 — 1,20; $p = 0,041$), sin correlación en análisis mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

SMILE	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
SC A			
<i>Visita 0</i>	5,46 ± 0,78	5,46 ± 0,66	0,862
<i>1 mes</i>	5,31 ± 0,86	5,08 ± 0,86	0,568
<i>3 meses</i>	5,75 ± 0,75	5,73 ± 0,79	0,943
<i>6 meses</i>	6,08 ± 0,76	5,83 ± 0,72	0,227
SC B			
<i>Visita 0</i>	6,62 ± 1,32	6,38 ± 0,77	0,323
<i>1 mes</i>	6,46 ± 1,05	5,69 ± 1,25	0,079
<i>3 meses</i>	6,92 ± 0,52	6,45 ± 0,82	0,166
<i>6 meses</i>	7,15 ± 0,55	6,67 ± 0,65	0,088
SC C			
<i>Visita 0</i>	7,54 ± 0,88	7,23 ± 0,73	0,153
<i>1 mes</i>	7,15 ± 1,21	5,92 ± 1,44	0,020*
<i>3 meses</i>	7,58 ± 0,79	7,18 ± 0,87	0,263
<i>6 meses</i>	7,69 ± 0,48	7,08 ± 0,90	0,041*
SC D			
<i>Visita 0</i>	7,38 ± 1,32	7,46 ± 0,78	0,571
<i>1 mes</i>	7,46 ± 0,78	6,62 ± 1,19	0,051
<i>3 meses</i>	7,50 ± 0,90	7,27 ± 0,90	0,352
<i>6 meses</i>	6,83 ± 1,20	7,58 ± 0,67	0,169

Tabla 11.4: Análisis descriptivo y analítico de la sensibilidad al contraste del grupo SMILE. SC; sensibilidad al contraste. A: 3 ciclos/grados. B: 6 ciclos/grados. C: 12 ciclos/grados. D: 18 ciclos/grados. (*): valor estadísticamente significativo.

Tamaño muestral completo

	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
AVSC			
<i>Visita 0</i>	0,14 ± 0,12	0,17 ± 0,24	0,645
<i>1 mes</i>	1,03 ± 0,14	1,00 ± 0,20	0,587
<i>3 meses</i>	1,07 ± 0,11	1,10 ± 0,14	0,224
<i>6 meses</i>	1,06 ± 0,14	1,05 ± 0,20	0,815
AVMC			
<i>Visita 0</i>	1,11 ± 0,10	1,12 ± 0,10	0,626
<i>1 mes</i>	1,10 ± 0,10	1,05 ± 0,16	0,107
<i>3 meses</i>	1,12 ± 0,10	1,10 ± 0,14	0,572
<i>6 meses</i>	1,13 ± 0,10	1,13 ± 0,14	0,798
Esfera			
<i>Visita 0</i>	-3,16 ± 1,99	-3,73 ± 2,71	0,520
<i>1 mes</i>	0,02 ± 0,36	0,05 ± 0,27	0,546
<i>3 meses</i>	0,10 ± 0,27	-0,08 ± 0,26	0,054
<i>6 meses</i>	0,08 ± 0,31	-0,07 ± 0,27	0,058
Cilindro			
<i>Visita 0</i>	-0,83 ± 0,86	-1,00 ± 0,78	0,278
<i>1 mes</i>	-0,20 ± 0,23	-0,18 ± 0,25	0,656
<i>3 meses</i>	-0,18 ± 0,27	-0,26 ± 0,28	0,380
<i>6 meses</i>	-0,14 ± 0,23	-0,24 ± 0,26	0,221
EE			
<i>Visita 0</i>	-3,57 ± 1,86	-4,22 ± 2,59	0,441
<i>1 mes</i>	-0,08 ± 0,34	-0,04 ± 0,31	0,297
<i>3 meses</i>	0,00 ± 0,23	-0,20 ± 0,30	0,014*
<i>6 meses</i>	0,00 ± 0,29	-0,18 ± 0,29	0,026*

Tabla 11.5: Análisis descriptivo de las variables visuales en el tamaño muestral completo y refractivas medidas en dioptrías. AVSC: agudeza visual sin corrección. AVMC: agudeza visual mejor corregida. EE: equivalente esférico. (*): valor estadísticamente significativo.

Los datos de las variables visuales obtenidos tras analizar el tamaño muestral completo (tabla 11.5) muestran cifras de agudeza visual mejor corregida inicial de $1,11 \pm 0,10$ en el grupo estudio y de $1,12 \pm 0,10$ en el grupo control ($p = 0,626$), sin diferencias significativas en ninguna de las visitas, obteniendo agudezas visuales mejor corregidas finales de $1,13 \pm 0,10$ en el grupo estudio vs $1,13 \pm 0,14$ en el grupo control ($p = 0,798$).

La esfera y el cilindro permanecieron estables entre ambos brazos del estudio a lo largo de

todo el periodo de seguimiento. En cuanto al equivalente esférico, partimos de valores iniciales de $-3,57 \pm 1,86$ D para el grupo tratado con IPL y de $-4,22 \pm 2,59$ D para el grupo control ($p = 0,441$) y se observaron cambios estadísticamente significativos durante el tercer y sexto mes del estudio (figura 11.3) apareciendo un aumento del error refractivo miópico en el grupo control frente al estudio el tercer ($0,00 \pm 0,23$ D en el grupo estudio vs $-0,20 \pm 0,30$ D en el grupo control; diferencia de medias $0,20$; IC95 % $0,01 - 0,47$; $p = 0,014$) y sexto mes ($0,00 \pm 0,29$ D en el grupo estudio vs $-0,18 \pm 0,29$ D en el grupo control; diferencia de medias $0,18$; IC95 % $-0,02 - 0,48$; $p = 0,026$).

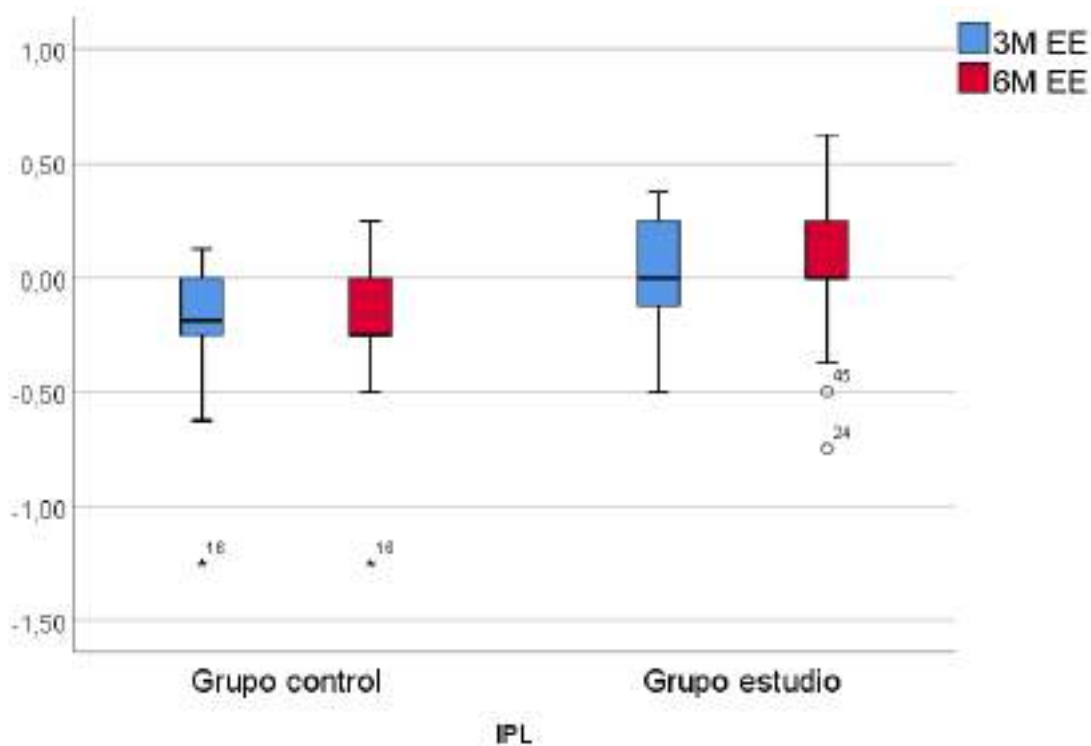


Figura 11.3: Diagrama de cajas del equivalente esférico (EE) en dioptrías del tamaño muestral completo a los 3 y 6 meses entre el grupo control y el estudio. 3M: tercer mes postoperatorio. 6M: sexto mes postoperatorio.

Tras calcular el estadístico g de Hedges de estas diferencias obtuvimos un tamaño del efecto de $0,76$ a los 3 meses considerado grande y de $0,62$ a los 6 meses considerado moderado.

No se observó correlación en el análisis mediante el coeficiente de correlación de Spearman entre el equivalente esférico ni ninguna de las variables obtenidas mediante K5M.

	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
SC A			
<i>Visita 0</i>	5,32 ± 0,83	5,53 ± 0,78	0,740
<i>1 mes</i>	5,29 ± 0,78	5,52 ± 1,02	0,354
<i>3 meses</i>	5,67 ± 0,61	5,69 ± 0,79	0,914
<i>6 meses</i>	5,80 ± 1,00	5,93 ± 0,83	0,823
SC B			
<i>Visita 0</i>	6,55 ± 1,26	6,50 ± 1,04	0,340
<i>1 mes</i>	6,32 ± 1,04	6,14 ± 1,19	0,526
<i>3 meses</i>	6,83 ± 0,70	6,73 ± 0,96	0,735
<i>6 meses</i>	6,80 ± 0,80	6,81 ± 0,74	0,870
SC C			
<i>Visita 0</i>	6,94 ± 1,48	7,03 ± 1,07	0,642
<i>1 mes</i>	6,84 ± 1,44	6,52 ± 1,38	0,270
<i>3 meses</i>	7,23 ± 0,97	7,50 ± 0,76	0,277
<i>6 meses</i>	7,20 ± 1,19	7,41 ± 0,80	0,871
SC D			
<i>Visita 0</i>	7,10 ± 1,30	7,53 ± 0,82	0,672
<i>1 mes</i>	7,19 ± 1,08	6,90 ± 1,20	0,341
<i>3 meses</i>	7,27 ± 0,91	7,42 ± 0,81	0,525
<i>6 meses</i>	7,23 ± 1,07	7,67 ± 0,55	0,146

Tabla 11.6: Análisis descriptivo y analítico de la sensibilidad al contraste del tamaño muestral completo. SC; sensibilidad al contraste. A: 3 ciclos/grados. B: 6 ciclos/grados. C: 12 ciclos/grados. D: 18 ciclos/grados.

Finalmente, en lo que respecta al análisis de la sensibilidad al contraste, no se observaron diferencias significativas entre grupos en ninguna de las frecuencias (tabla 11.6).

12 | Resultados de cuestionarios y signos de ojo seco mediante Keratograph 5M

12.1. Cuestionarios de ojo seco. VAS y OSDI

FS-LASIK

Durante el análisis de datos referentes a los cuestionarios de ojo seco, y más concretamente utilizando el cuestionario de Escala Visual Analógica (VAS), al llevar a cabo la comparación entre los grupos de tratamiento y placebo durante el periodo de seguimiento, no se observaron diferencias significativas en ninguna de las visitas realizadas (tabla 12.1).

La media basal al inicio del estudio para el grupo de tratamiento en la puntuación VAS fue de $5,58 \pm 11,03$ frente a $6,10 \pm 9,34$ para el grupo placebo ($p = 0,961$). Durante el primer mes postoperatorio observamos una tendencia hacia un mayor grado de ojo seco para ambos grupos con puntuaciones de $7,78 \pm 10,27$ y $9,22 \pm 14,25$ respectivamente ($p = 0,858$). Al tercer mes postoperatorio se obtuvieron puntuaciones VAS inferiores en el grupo de estudio $3,90 \pm 8,82$, en comparación con el grupo placebo $5,81 \pm 10,64$, sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,483$). Finalmente, al sexto mes encontramos una media en el grupo estudio de $6,33 \pm 8,59$ algo mayor que la del grupo control que se situó en $3,55 \pm 7,43$ sin diferencias significativas entre ellas ($p = 0,684$), probablemente porque las puntuaciones del grupo estudio en este punto fueron más dispersas.

La figura 12.1 y 12.2 representan gráficamente el análisis descriptivo de la variable VAS y observamos más detenidamente este descenso de puntuación más pronunciado al tercer mes en el grupo de estudio y como en el sexto mes la variable se encuentra más dispersa.

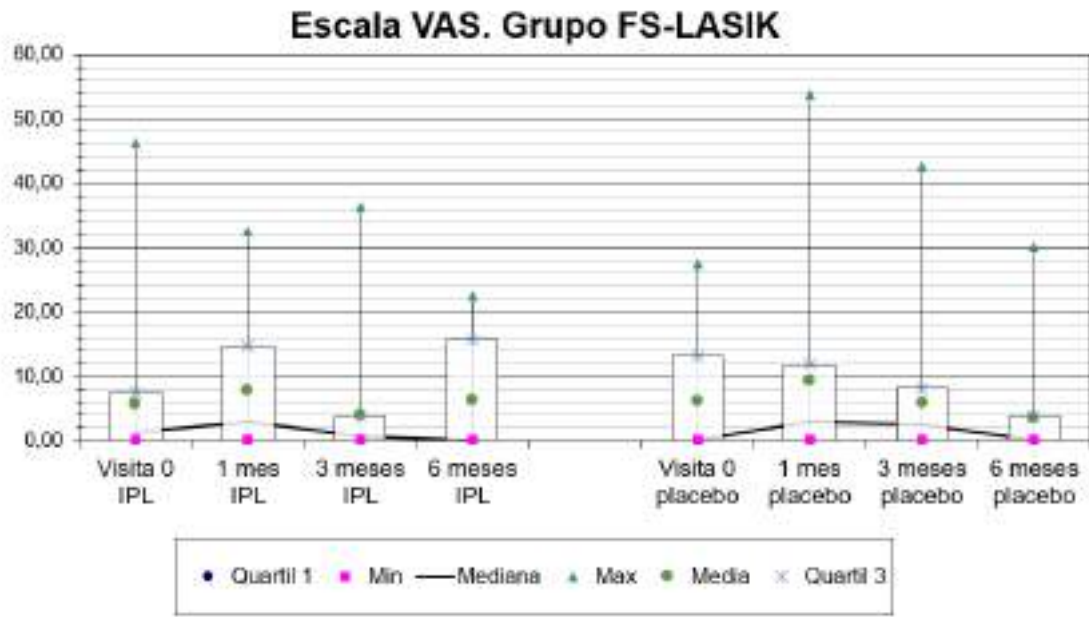


Figura 12.1: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución de la escala VAS a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK tratamiento y placebo.



Figura 12.2: Gráfico de líneas de la escala VAS a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK.

En relación a los resultados obtenidos en el cuestionario OSDI (tabla 12.4), la media al inicio del estudio para el grupo tratamiento y placebo fue de $18,61 \pm 19,06$ y $14,00 \pm 15,71$ respectivamente, sin observarse diferencias al inicio del estudio ($p = 0,525$). Durante el seguimiento observamos al primer y tercer mes postoperatorios una tendencia no significativa del grupo de estudio hacia puntuaciones inferiores frente al placebo. El primer mes estas diferencias se situaron en medias de $13,94 \pm 11,42$ para el grupo IPL y de $20,00 \pm 17,46$ para el grupo placebo, sin embargo, la mediana de este último brazo obtuvo puntuaciones bajas de 10,00 en el cuestionario y con ello no fue posible encontrar diferencias ($p = 0,386$). El tercer mes las medias fueron de $11,32 \pm 9,37$ en el grupo IPL y de $17,71 \pm 16,91$ en el grupo placebo ($p = 0,369$) siendo estos datos más homogéneos. Al final del estudio los resultados arrojaron una tendencia inversa no significativa ($p = 0,114$) obteniendo el grupo de estudio puntuaciones superiores frente al placebo ($14,79 \pm 10,37$ en el grupo IPL vs $10,00 \pm 10,95$ en el grupo placebo). Podemos observar estos cambios en la figura 12.3 y 12.4.

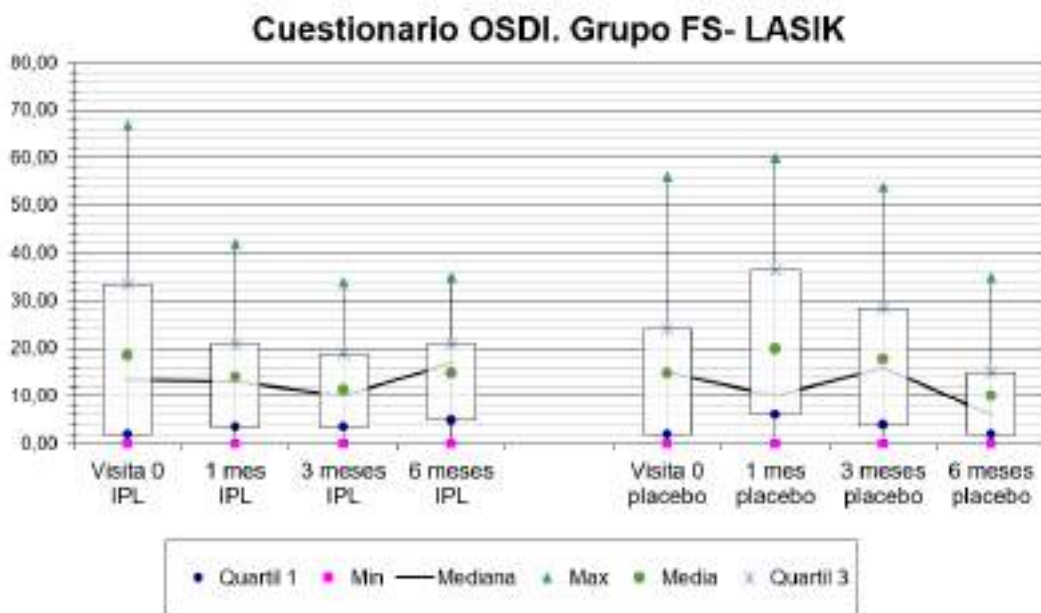


Figura 12.3: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución del cuestionario OSDI a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK tratamiento y placebo.

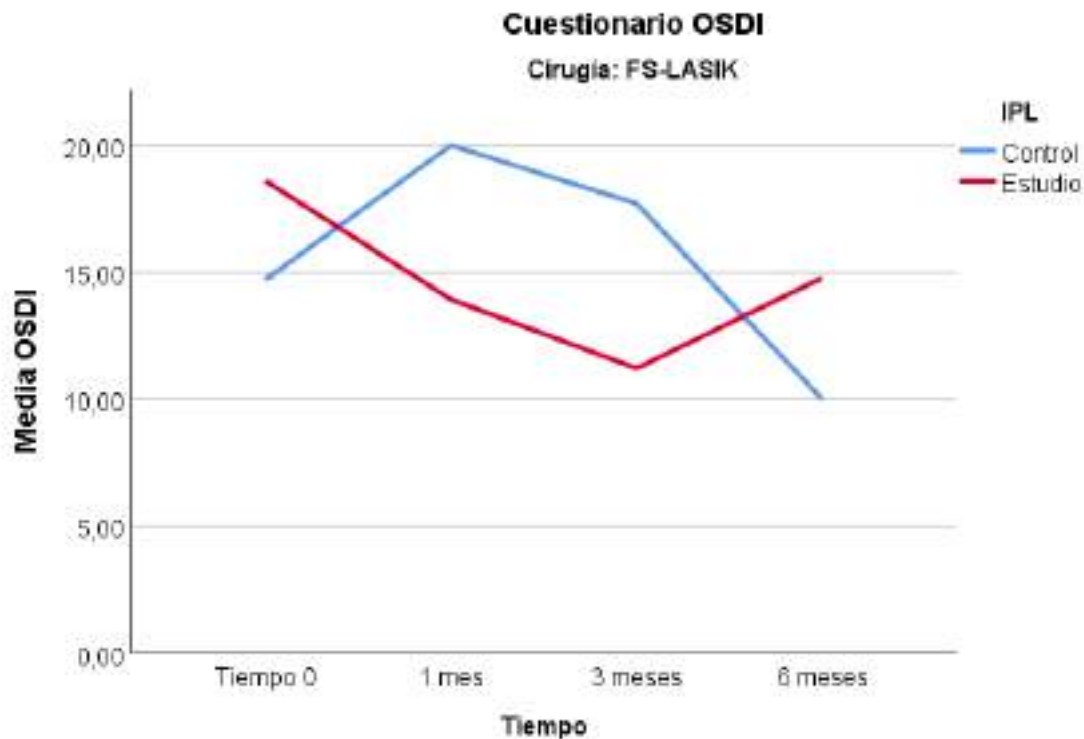


Figura 12.4: Gráfico de líneas del cuestionario OSDI a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK.

SMILE

El análisis de datos del cuestionario VAS en el grupo SMILE arroja unos resultados concordantes a los obtenidos en el grupo FS-LASIK (tabla 12.2). La media basal al inicio del estudio para el grupo de tratamiento en la puntuación VAS fue de $6,61 \pm 8,89$ frente a $8,42 \pm 7,76$ para el grupo placebo ($p = 0,311$). Al primer mes tras la cirugía ambos grupos aumentaron en sus puntuaciones alcanzando respectivamente cifras de $9,04 \pm 9,59$ y $12,17 \pm 17,53$ ($p = 0,840$). Durante el tercer mes los pacientes mejoraron sus síntomas de ojo seco y la puntuación VAS disminuyó a $3,36 \pm 3,93$ para el grupo experimental y $9,27 \pm 13,09$ para el grupo control ($p = 0,110$). Finalmente, tras 6 meses de seguimiento la puntuación para el grupo de tratamiento se situó en $3,36 \pm 3,93$ y para el grupo placebo en $6,81 \pm 5,73$ (diferencia de medias $-3,45$; IC95 % $-7,68$ — $0,79$; $p = 0,046$). Observamos que los síntomas de ojo seco son menores durante todo el seguimiento en el grupo de tratamiento con IPL (figura 12.5 y 12.6), sin embargo, esta diferencia solo se manifiesta estadísticamente significativa al final del estudio.

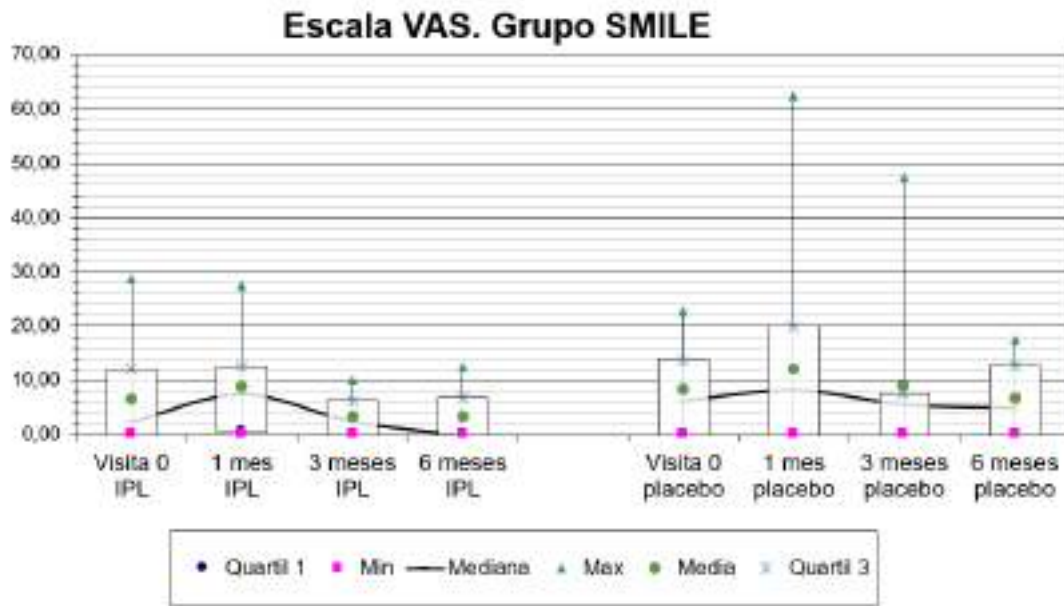


Figura 12.5: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución de la escala VAS a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK tratamiento y placebo.

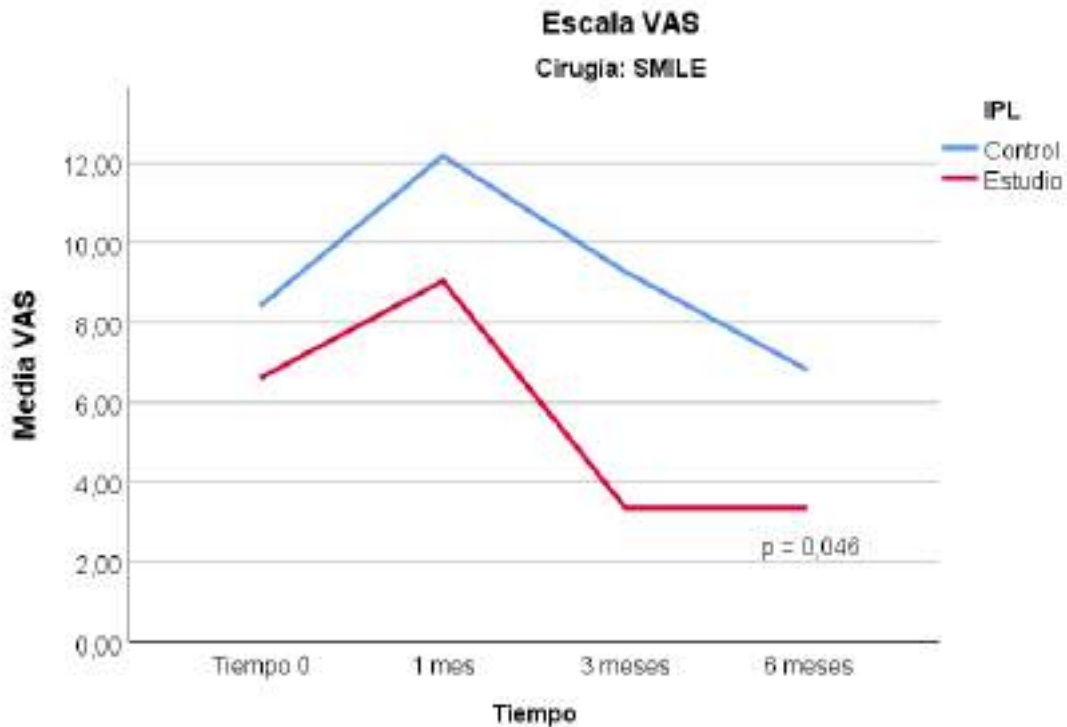


Figura 12.6: Gráfico de líneas de la escala VAS a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK.

En relación a los resultados del cuestionario OSDI, se observaron datos similares al inicio del estudio para ambos brazos del grupo SMILE, con valores de $12,69 \pm 9,26$ y $15,15 \pm 15,07$ ($p = 0,979$) para el grupo de estudio y el grupo de placebo, respectivamente (tabla 12.5). Volvemos a observar un aumento de la sintomatología tras el primer mes postquirúrgico tanto para el grupo experimental como para el placebo ($16,15 \pm 8,43$ vs $24,54 \pm 21,93$ respectivamente; $p = 0,579$). Posteriormente se observa una tendencia hacia un menor grado de ojo seco en el grupo de estudio ($10,08 \pm 9,50$ vs $22,00 \pm 16,95$ en el tercer mes; $10,31 \pm 7,75$ vs $21,33 \pm 17,55$ en el sexto mes). Estas diferencias se volvieron significativas únicamente el tercer mes (diferencia de medias $-11,92$; IC95 % $-23,65$ — $-0,20$; $p = 0,046$). La figura 12.7 y 12.8 muestran más claramente la reducción de la sintomatología del grupo tratado con IPL respecto al control.

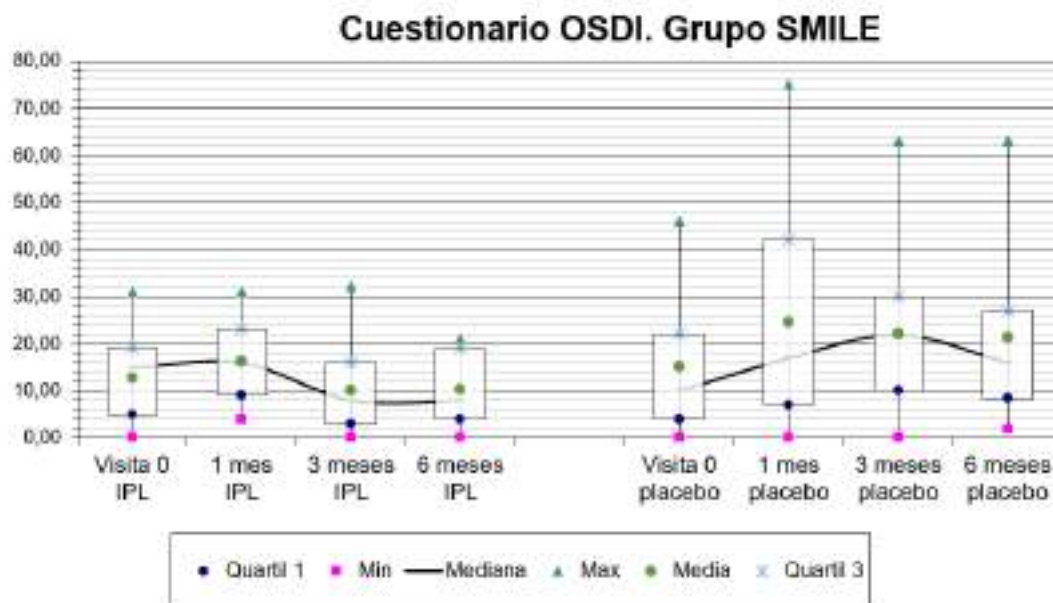


Figura 12.7: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución del cuestionario OSDI a lo largo del tiempo en el grupo SMILE tratamiento y placebo.

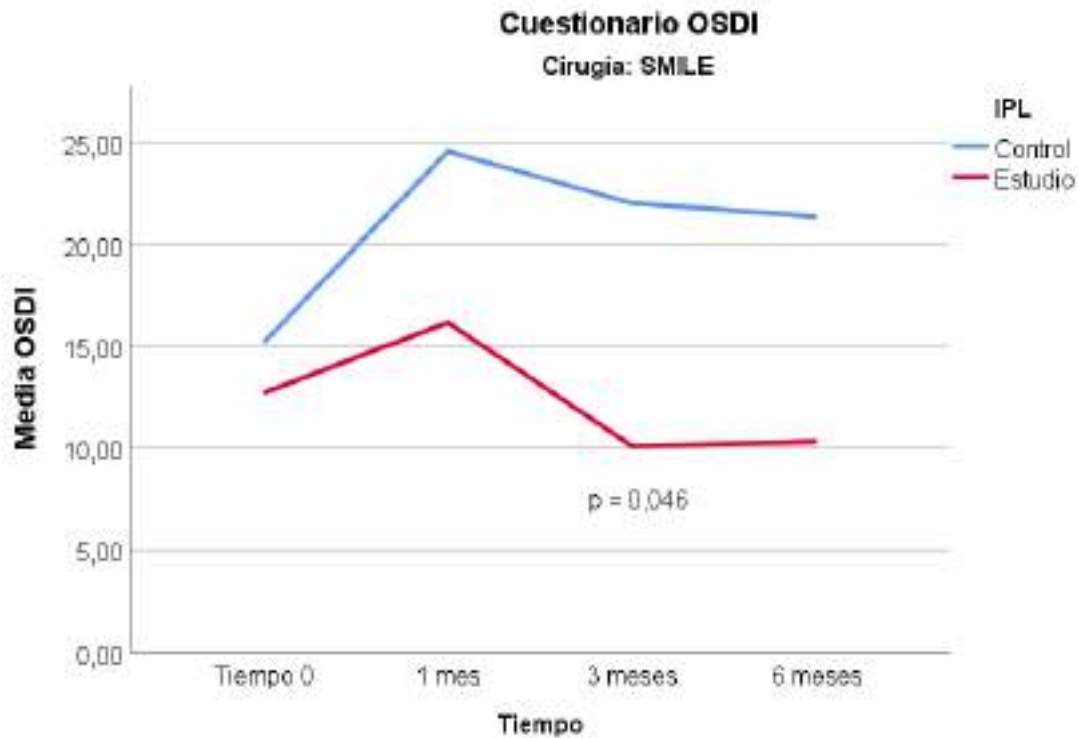


Figura 12.8: Gráfico de líneas del cuestionario OSDI a lo largo del tiempo en el grupo SMILE.

Tamaño muestral completo

En relación a la escala VAS tras analizar el tamaño muestral completo (tabla 12.3), no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las visitas realizadas. La puntuación media basal en la escala VAS para el grupo de estudio y el grupo control fue de $6,01 \pm 10,04$ y $7,10 \pm 8,63$, respectivamente ($p = 0,461$). Se observaron puntuaciones VAS más bajas en el grupo de estudio en comparación con el grupo placebo en el primer mes ($8,30 \pm 9,85$ vs $10,50 \pm 15,54$, respectivamente; $p = 0,774$) y tercer mes ($3,67 \pm 7,09$ vs $6,98 \pm 11,73$, respectivamente; $p = 0,101$). Recuperando el sexto mes cifras de $5,01 \pm 7,20$ para el grupo IPL y de $4,19 \pm 6,52$ para el grupo placebo ($p = 0,562$). Ninguna de estas diferencias alcanzó significación estadística. Vemos más detalladamente la evolución del cuestionario VAS en la figura 12.9 y 12.10.

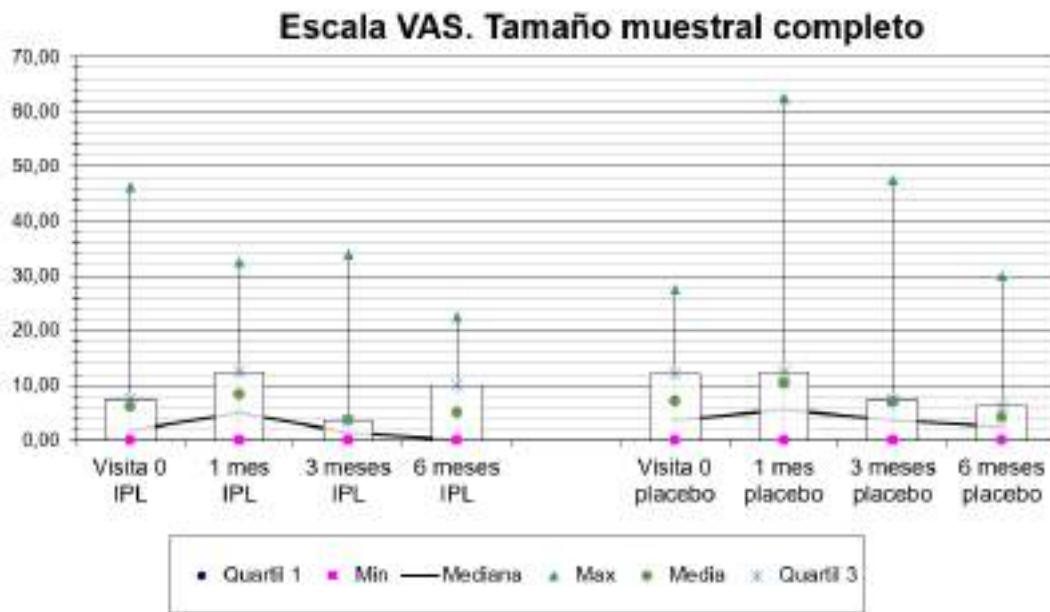


Figura 12.9: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución de la escala VAS a lo largo del tiempo en la muestra completa del grupo tratamiento y placebo.



Figura 12.10: Gráfico de líneas de la escala VAS a lo largo del tiempo en la muestra completa.

En relación al cuestionario OSDI (tabla 12.6), se encontró que la media basal para el grupo de estudio y el grupo control fue de $16,13 \pm 15,77$ y $14,90 \pm 15,05$ respectivamente ($p = 0,750$). El primer y tercer mes postoperatorios (figura 12.11 y 12.12), el grupo de tratamiento mostró una disminución en las puntuaciones del cuestionario OSDI, mientras que estas puntuaciones aumentaron en el grupo control, llegando a igualarse al final del estudio ($14,87 \pm 10,17$ vs $21,97 \pm 19,30$ en el primer mes; $10,74 \pm 9,28$ vs $19,21 \pm 17,00$ en el tercer mes; $12,85 \pm 9,45$ vs $12,60 \pm 12,09$ en el sexto mes). Es importante destacar que se observó una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones OSDI durante la visita del tercer mes postoperatorio (diferencia de medias $-8,47$; IC95 % $-15,68$ — $-1,80$; $p = 0,043$), donde las cifras del grupo tratado con IPL fueron significativamente más bajas.

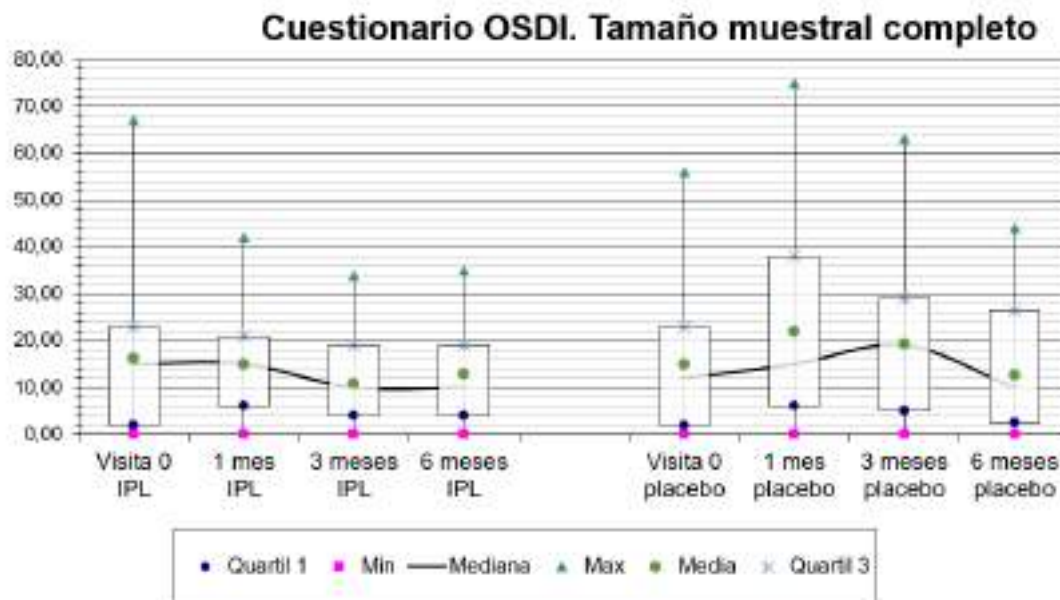


Figura 12.11: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución del cuestionario OSDI a lo largo del tiempo en la muestra completa del grupo tratamiento y placebo.

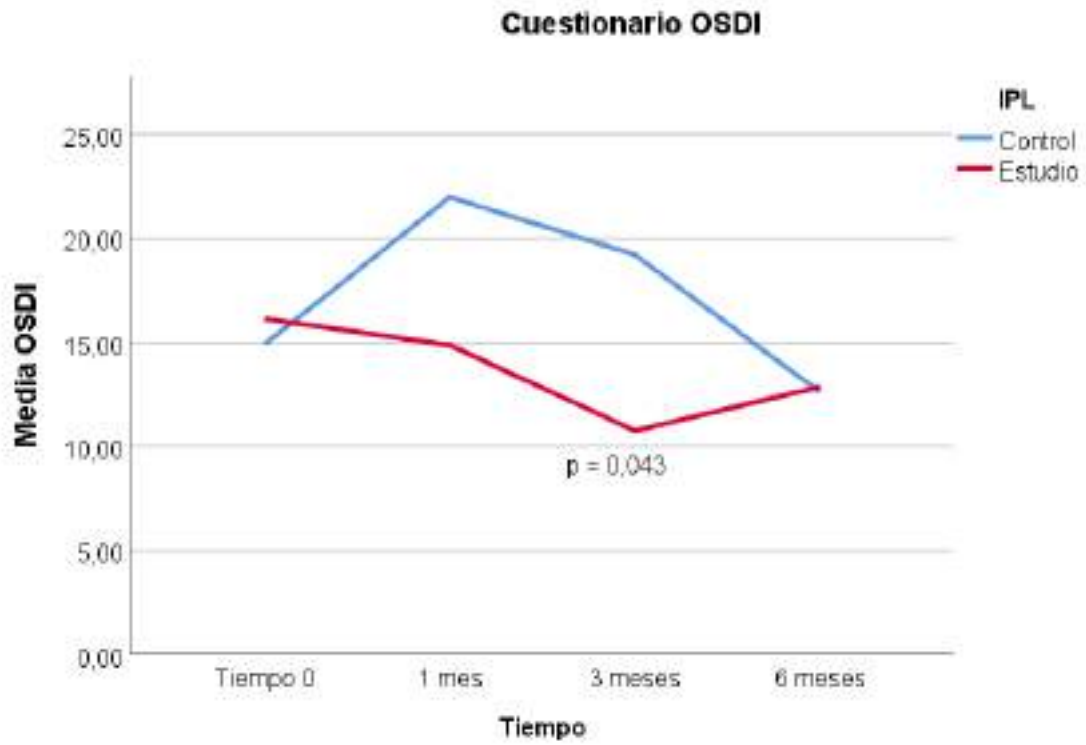


Figura 12.12: Gráfico de líneas del cuestionario OSDI a lo largo del tiempo en la muestra completa.

VAS	Tratamiento		P placebo		p-valor		
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media \pm DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	5,58 \pm 11,03	1,25 (0,00 - 7,50)	0,00 - 46,25	6,10 \pm 9,34	0,00 (0,00 - 13,12)	0,00 - 27,50	0,961
1 mes	7,78 \pm 10,27	3,00 (0,00 - 14,69)	0,00 - 32,50	9,22 \pm 14,25	3,00 (0,00 - 11,88)	0,00 - 53,75	0,858
3 meses	3,90 \pm 8,82	0,62 (0,00 - 3,75)	0,00 - 36,25	5,81 \pm 10,64	2,50 (0,00 - 8,13)	0,00 - 42,50	0,483
6 meses	6,33 \pm 8,59	0,00 (0,00 - 15,63)	0,00 - 22,50	3,55 \pm 7,43	0,00 (0,00 - 3,75)	0,00 - 30,00	0,640

Tabla 12.1: Resultados del Cuestionario VAS en el grupo FS-LASIK. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

VAS	Tratamiento		P placebo		p-valor		
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media \pm DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	6,61 \pm 8,89	2,50 (0,00 - 12,12)	0,00 - 28,75	8,42 \pm 7,76	6,25 (2,50 - 13,75)	0,00 - 22,50	0,311
1 mes	9,04 \pm 9,59	7,50 (0,63 - 12,50)	0,00 - 27,50	12,17 \pm 17,53	8,25 (0,00 - 20,00)	0,00 - 62,50	0,840
3 meses	3,36 \pm 3,93	2,50 (0,00 - 6,25)	0,00 - 10,00	9,27 \pm 13,09	5,63 (2,81 - 7,50)	0,00 - 47,50	0,110
6 meses	3,36 \pm 4,49	0,00 (0,00 - 6,87)	0,00 - 12,50	6,81 \pm 5,73	5,00 (2,69 - 12,81)	1,00 - 17,50	0,046*

Tabla 12.2: Resultados del Cuestionario VAS en el grupo SMILE. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. (*): valor estadísticamente significativo.

VAS	Tratamiento		P placebo		p-valor		
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media \pm DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	6,01 \pm 10,04	1,75 (0,00 - 7,50)	0,00 - 46,25	7,10 \pm 8,63	3,75 (0,00 - 12,18)	0,00 - 27,50	0,461
1 mes	8,30 \pm 9,85	5,00 (0,00 - 12,50)	0,00 - 32,50	10,50 \pm 15,54	5,62 (0,00 - 12,50)	0,00 - 62,50	0,774
3 meses	3,67 \pm 7,09	1,50 (0,00 - 3,75)	0,00 - 34,00	6,98 \pm 11,73	3,75 (0,00 - 7,50)	0,00 - 47,50	0,101
6 meses	5,01 \pm 7,20	0,00 (0,00 - 10,00)	0,00 - 22,50	4,19 \pm 6,52	2,50 (0,00 - 6,25)	0,00 - 30,00	0,562

Tabla 12.3: Resultados del Cuestionario VAS de la muestra completa. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

OSDI	Tratamiento		Placebo		p-valor		
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	18,61 ± 19,06	13,50 (2,00 - 33,50)	0,00 - 67,00	14,71 ± 15,50	15,00 (2,00 - 24,00)	0,00 - 56,00	0,525
1 mes	13,94 ± 11,42	13,00 (3,50 - 21,00)	0,00 - 32,50	20,00 ± 17,46	10,00 (6,00 - 36,50)	0,00 - 60,00	0,386
3 meses	11,22 ± 9,37	10,00 (3,50 - 19,00)	0,00 - 34,00	17,71 ± 16,91	16,00 (4,00 - 28,50)	0,00 - 54,00	0,369
6 meses	14,79 ± 10,37	17,00 (5,00 - 21,00)	0,00 - 35,00	10,00 ± 10,95	6,00 (2,00 - 15,00)	0,00 - 35,00	0,115

Tabla 12.4: Resultados del Cuestionario OSDI en el grupo FS-LASIK. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

OSDI	Tratamiento		Placebo		p-valor		
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	12,69 ± 9,26	15,00 (5,00 - 19,00)	0,00 - 31,00	15,15 ± 15,07	10,00 (4,00 - 22,00)	0,00 - 46,00	0,979
1 mes	16,15 ± 8,43	16,00 (9,00 - 23,00)	4,00 - 31,00	24,54 ± 21,93	17,00 (7,00 - 42,00)	0,00 - 75,00	0,579
3 meses	10,08 ± 9,50	8,00 (3,00 - 16,00)	0,00 - 32,00	22,00 ± 16,95	22,00 (10,00 - 30,00)	0,00 - 63,00	0,046*
6 meses	10,31 ± 7,75	8,00 (4,00 - 19,00)	0,00 - 21,00	21,33 ± 17,55	16,00 (8,50 - 27,00)	2,00 - 63,00	0,067

Tabla 12.5: Resultados del Cuestionario OSDI en el grupo SMILE. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. (*): valor estadísticamente significativo.

OSDI	Tratamiento		Placebo		p-valor		
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	16,13 ± 15,77	15,00 (2,00 - 23,00)	0,00 - 67,00	14,90 ± 15,05	12,00 (2,00 - 23,00)	0,00 - 56,00	0,750
1 mes	14,87 ± 10,17	15,00 (6,00 - 21,00)	0,00 - 42,00	21,97 ± 19,30	15,00 (6,00 - 38,00)	0,00 - 75,00	0,291
3 meses	10,74 ± 9,28	10,00 (4,00 - 19,00)	0,00 - 34,00	19,21 ± 17,00	19,00 (5,00 - 29,00)	0,00 - 63,00	0,043*
6 meses	12,85 ± 9,45	10,00 (4,00 - 19,00)	0,00 - 35,00	12,60 ± 12,09	10,00 (2,50 - 26,50)	0,00 - 44,00	0,964

Tabla 12.6: Resultados del Cuestionario OSDI de la muestra completa. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. (*): valor estadísticamente significativo.

12.2. Altura del menisco lagrimal

FS-LASIK

Según nuestros análisis de la AML para el grupo FS-LASIK (tabla 12.7), ambos grupos presentaron valores similares y no diferencias significativas en este parámetro al inicio del estudio ($0,27 \pm 0,08$ mm en el grupo estudio y $0,25 \pm 0,10$ mm en el grupo control; $p = 0,351$). Durante el seguimiento de los pacientes, los resultados muestran que, en todas las visitas, el grupo de estudio presentó una altura del menisco lagrimal superior a la del grupo control. En el primer mes postoperatorio la AML en el grupo de estudio fue de $0,31 \pm 0,07$ mm, mientras que en el grupo control fue de $0,28 \pm 0,10$ mm ($p = 0,318$). En la visita del tercer mes, la AML en el grupo de estudio fue de $0,29 \pm 0,08$ mm, mientras que en el grupo control disminuyó a $0,23 \pm 0,07$ mm (diferencia de medias 0,06 mm; IC95 % 0,01 — 0,12; $p = 0,017$). En la visita de 6 meses, la AML en el grupo de estudio fue de $0,32 \pm 0,08$ mm, mientras que en el grupo control fue de $0,26 \pm 0,09$ mm ($p = 0,106$). Observamos estas diferencias de forma más evidente en las gráficas destacando que a los 3 meses ya completadas las 3 sesiones de IPL, las diferencias se vuelven estadísticamente significativas (figura 12.13 y 12.14).

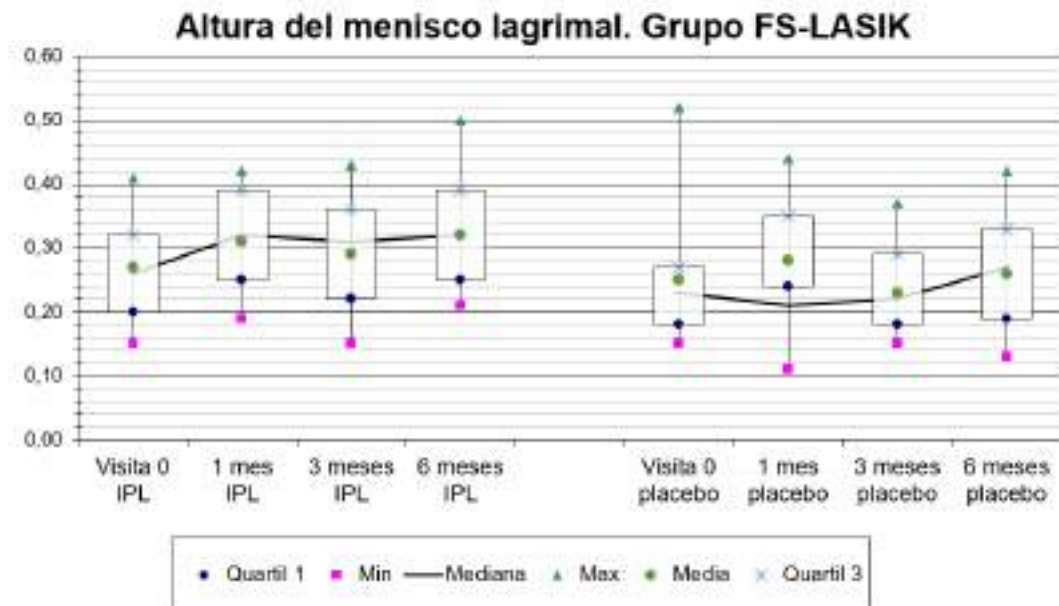


Figura 12.13: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución de la AML a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK tratamiento y placebo.

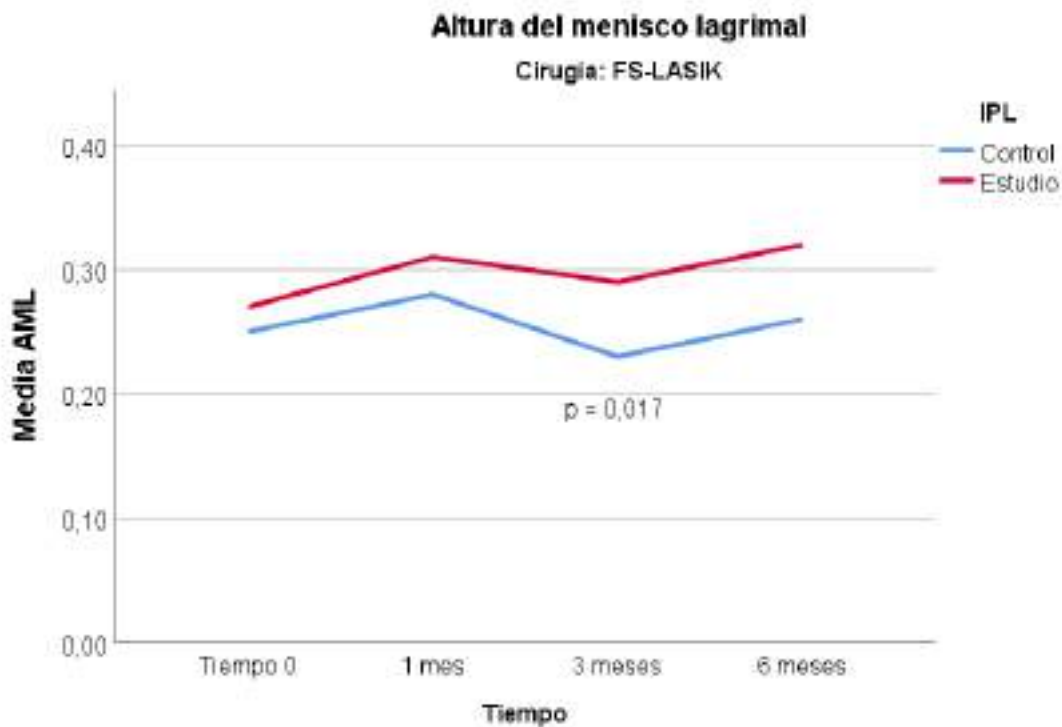


Figura 12.14: Gráfico de líneas de la AML a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK.

SMILE

En cuanto a la AML en el grupo SMILE (tabla 12.8), se observan valores iniciales para el grupo estudio y placebo similares entre ambos al inicio de tratamiento ($0,27 \pm 0,06$ mm y $0,27 \pm 0,08$ mm respectivamente; $p = 0,880$), sin embargo, a lo largo de las revisiones observamos una tendencia hacia una mayor AML para el grupo estudio y una menor AML para el grupo placebo, la cual se hace significativa al primer ($0,29 \pm 0,05$ mm vs $0,27 \pm 0,07$ mm) y sexto mes ($0,30 \pm 0,07$ mm vs $0,24 \pm 0,08$ mm) postoperatorio (diferencia de medias del primer mes: $0,09$ mm; IC95 % $0,00 - 0,18$; $p = 0,012$ y diferencia de medias del sexto mes: $0,06$ mm; IC95 % $0,00 - 0,12$; $p = 0,011$ respectivamente). Observamos estas diferencias de manera más gráfica en las figuras 12.15 y 12.16 que muestra los puntos de seguimiento donde la diferencia se vuelve significativa.

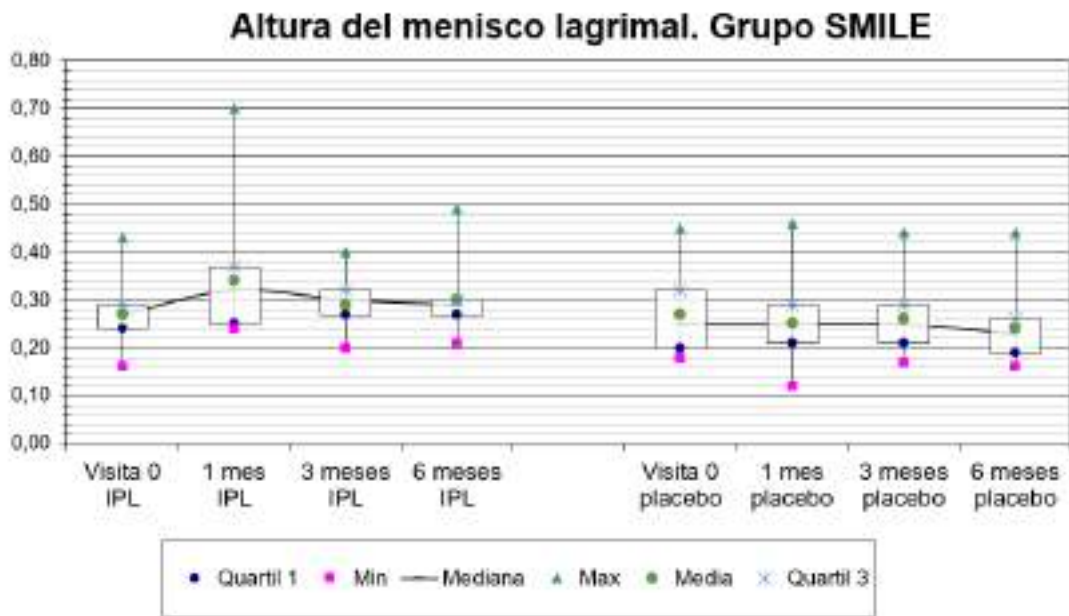


Figura 12.15: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución de la AML a lo largo del tiempo en el grupo SMILE tratamiento y placebo.



Figura 12.16: Gráfico de líneas de la AML a lo largo del tiempo en el grupo SMILE.

Tamaño muestral completo

Al analizar la altura del menisco del tamaño muestral completo (tabla 12.9), en el inicio del estudio ambos grupos ($0,27 \pm 0,07$ mm en el grupo estudio vs $0,26 \pm 0,09$ mm en el grupo control) no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,386$), pero durante el periodo de seguimiento el grupo de estudio obtuvo puntuaciones significativamente más altas respecto al placebo ($p < 0,050$) en todas las visitas ($0,32 \pm 0,09$ mm vs $0,27 \pm 0,09$ mm el primer mes; $0,29 \pm 0,07$ mm vs $0,24 \pm 0,07$ mm el tercer mes; $0,32 \pm 0,08$ mm vs $0,26 \pm 0,08$ mm el sexto mes). Estas diferencias son más evidentes en la representación en cajas (figura 12.17) y en el gráfico de líneas de la variable (figura 12.18).

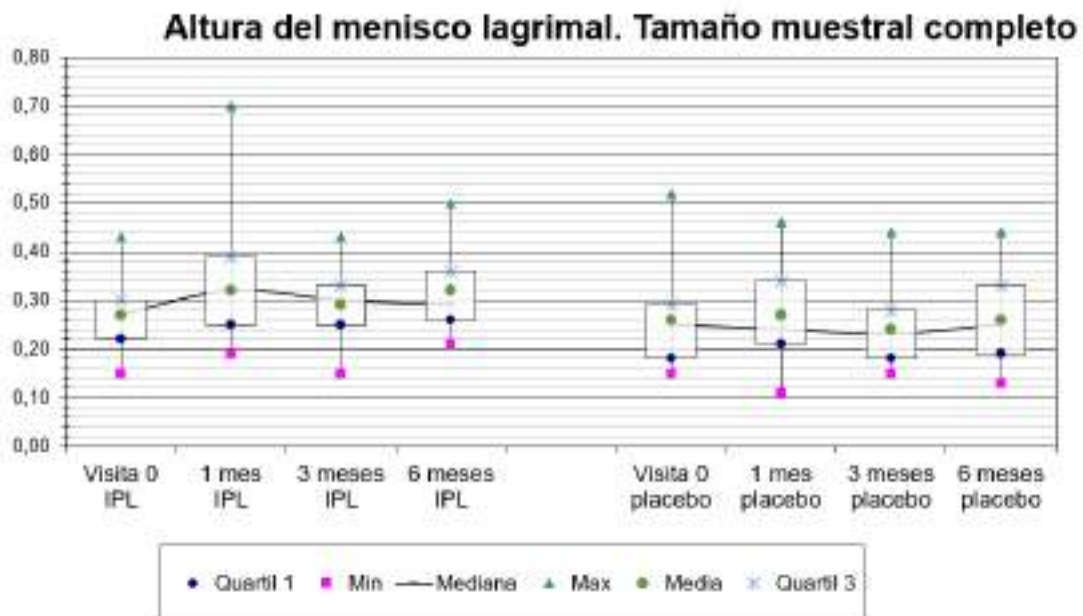


Figura 12.17: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución de la AML a lo largo del tiempo en la muestra completa del grupo tratamiento y placebo.



Figura 12.18: Gráfico de líneas de la AML a lo largo del tiempo en la muestra completa.

AML	Tratamiento		Paciente		p-valor		
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	0,27 ± 0,08	0,26 (0,20 - 0,32)	0,15 - 0,41	0,25 ± 0,10	0,23 (0,18 - 0,27)	0,15 - 0,52	0,351
1 mes	0,31 ± 0,07	0,32 (0,25 - 0,39)	0,19 - 0,42	0,28 ± 0,09	0,21 (0,24 - 0,35)	0,11 - 0,44	0,318
3 meses	0,29 ± 0,08	0,31 (0,22 - 0,36)	0,15 - 0,43	0,23 ± 0,07	0,22 (0,18 - 0,29)	0,15 - 0,37	0,017*
6 meses	0,32 ± 0,08	0,32 (0,25 - 0,39)	0,21 - 0,50	0,26 ± 0,09	0,27 (0,19 - 0,33)	0,13 - 0,42	0,106

Tabla 12.7: Resultados de la AML en el grupo FS-LASIK. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. (*): valor estadísticamente significativo.

AML	Tratamiento		Paciente		p-valor		
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	0,27 ± 0,06	0,27 (0,24 - 0,29)	0,16 - 0,43	0,27 ± 0,08	0,25 (0,20 - 0,32)	0,18 - 0,45	0,880
1 mes	0,34 ± 0,12	0,32 (0,25 - 0,37)	0,24 - 0,70	0,25 ± 0,09	0,22 (0,21 - 0,29)	0,12 - 0,46	0,012*
3 meses	0,29 ± 0,05	0,30 (0,27 - 0,32)	0,20 - 0,40	0,26 ± 0,07	0,25 (0,21 - 0,29)	0,17 - 0,44	0,060
6 meses	0,30 ± 0,07	0,29 (0,27 - 0,30)	0,21 - 0,49	0,24 ± 0,08	0,23 (0,19 - 0,26)	0,16 - 0,44	0,011*

Tabla 12.8: Resultados de la AML en el grupo SMILE. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. (*): valor estadísticamente significativo.

AML	Tratamiento		Placebo		p-valor		
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	0,27 ± 0,07	0,27 (0,22 - 0,30)	0,15 - 0,43	0,26 ± 0,09	0,25 (0,18 - 0,29)	0,15 - 0,52	0,386
1 mes	0,32 ± 0,09	0,32 (0,25 - 0,39)	0,19 - 0,70	0,27 ± 0,09	0,24 (0,21 - 0,34)	0,11 - 0,46	0,014*
3 meses	0,29 ± 0,07	0,30 (0,25 - 0,33)	0,15 - 0,43	0,24 ± 0,07	0,23 (0,18 - 0,28)	0,15 - 0,44	0,004*
6 meses	0,32 ± 0,08	0,29 (0,26 - 0,36)	0,21 - 0,50	0,26 ± 0,08	0,25 (0,19 - 0,33)	0,13 - 0,44	0,018*

Tabla 12.9: Resultados de la AML de la muestra completa. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. (*): valor estadísticamente significativo.

12.3. Tiempo de ruptura de la película lagrimal

FS-LASIK

El tiempo de ruptura de la película lagrimal fue analizado de forma no invasiva (tabla 12.10, figura 12.19 y 12.20). Se partió de unas cifras de $13,51 \pm 3,47$ segundos para el grupo de estudio y de $15,00 \pm 2,53$ segundos para el grupo control ($p = 0,258$). Se observa una disminución del NI-TBUT en el grupo placebo durante el primer mes respecto al basal, con valores medios de $13,71 \pm 3,07$ segundos en el grupo de estudio y $14,50 \pm 3,57$ segundos en el grupo control ($p = 0,546$). Durante el tercer mes, el grupo de estudio mostró una mejora no significativa ($p = 0,424$) en comparación con el grupo control ($14,10 \pm 3,29$ segundos vs $13,41 \pm 2,70$ segundos, respectivamente). Finalmente, esta tendencia se equilibra al sexto mes, con valores medios de $14,47 \pm 2,90$ segundos en el grupo de estudio y $13,82 \pm 2,90$ segundos en el grupo control ($p = 0,919$).

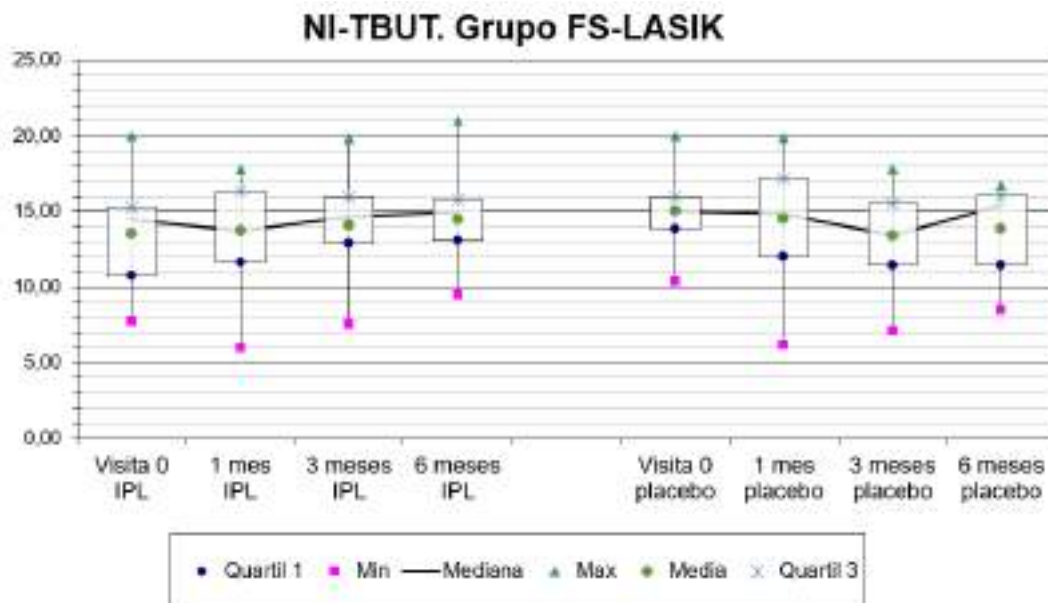


Figura 12.19: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución del NI-TBUT a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK tratamiento y placebo.



Figura 12.20: Gráfico de líneas del NI-TBUT a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK.

SMILE

En relación al NI-TBUT del grupo SMILE (tabla 12.11), al inicio del estudio se registró un tiempo medio de $15,51 \pm 4,13$ segundos para el grupo experimental y de $13,71 \pm 3,25$ segundos para el grupo control ($p = 0,660$). Durante el periodo de seguimiento, las diferencias entre los grupos se volvieron más significativas en el primer y sexto mes. Al primer mes, el grupo tratado con IPL mostró un tiempo medio de ruptura de $15,18 \pm 3,41$ segundos, en comparación con los $9,90 \pm 3,36$ segundos del grupo placebo (diferencia de medias 5,28 segundos; IC95 % 2,54 — 8,02; $p = 0,001$). Estas diferencias se mantuvieron al sexto mes, donde el grupo tratado con IPL tuvo un tiempo medio de ruptura de $15,53 \pm 3,39$ segundos, mientras que el grupo placebo registró $11,84 \pm 3,24$ segundos (diferencia de medias 3,70 segundos; IC95 % 0,95 — 6,44; $p = 0,010$).

Estos resultados se ilustran de manera gráfica, destacando las diferencias significativas del primer y sexto mes (figura 12.21 y 12.22).

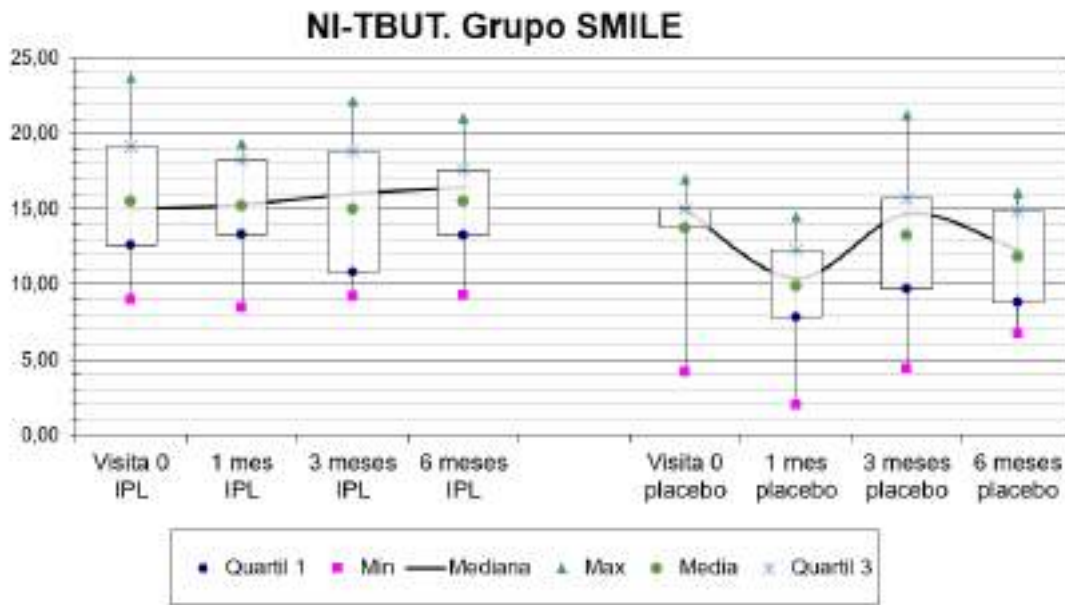


Figura 12.21: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución del NI-TBUT a lo largo del tiempo en el grupo SMILE tratamiento y placebo.



Figura 12.22: Gráfico de líneas del NI-TBUT a lo largo del tiempo en el grupo SMILE.

Tamaño muestral completo

Tras analizar el NI-TBUT del tamaño muestral completo (tabla 12.12), no se observaron diferencias significativas al inicio del estudio ($14,34 \pm 3,83$ segundos en el grupo IPL vs $14,44 \pm 2,88$ segundos en el grupo control; $p = 0,632$). En el primer mes postoperatorio, se observó una tendencia hacia valores más altos en el grupo de estudio en comparación con el grupo placebo, con valores medios de $14,33 \pm 3,24$ segundos y $12,50 \pm 4,13$ segundos respectivamente ($p = 0,058$). Al tercer mes, se observaron valores no significativos ($p = 0,277$) ligeramente más estables en ambos grupos, con tiempos medios de $14,48 \pm 3,78$ segundos y $13,35 \pm 3,54$ segundos. Esta tendencia se vuelve estadísticamente significativa al sexto mes, con valores medios de $14,92 \pm 3,11$ segundos en el grupo de estudio y $13,24 \pm 3,09$ segundos en el grupo control (diferencia de medias 1,68 segundos; IC95 % 0,30 — 3,59; $p = 0,039$). Los resultados se ilustran en la figura 12.23 y 12.24, destacando la significación estadística durante el sexto mes entre los grupos de estudio y control.

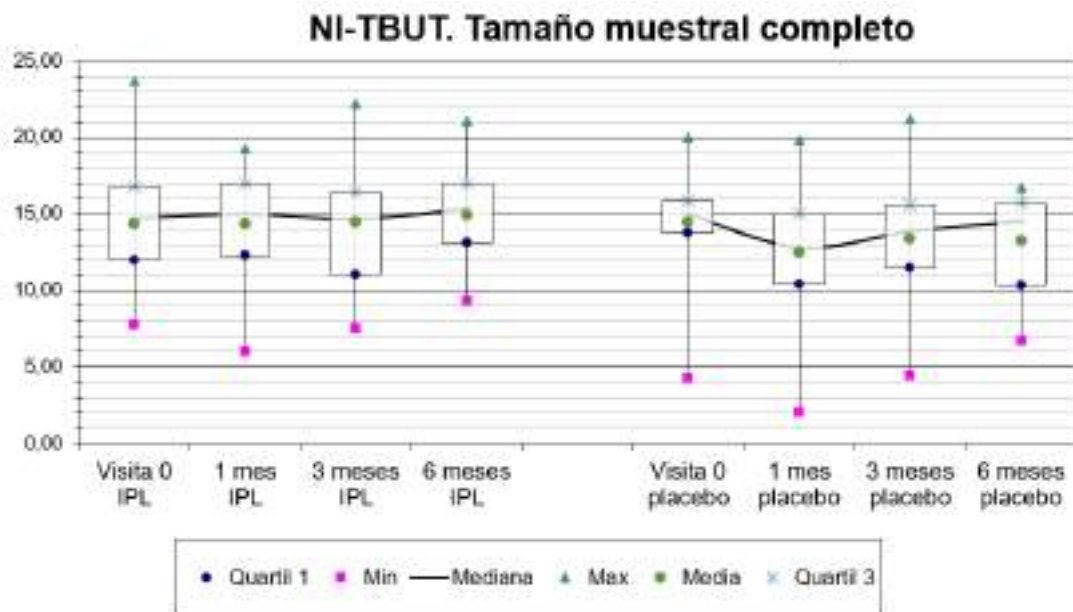


Figura 12.23: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución del NI-TBUT a lo largo del tiempo en la muestra completa del grupo tratamiento y placebo.

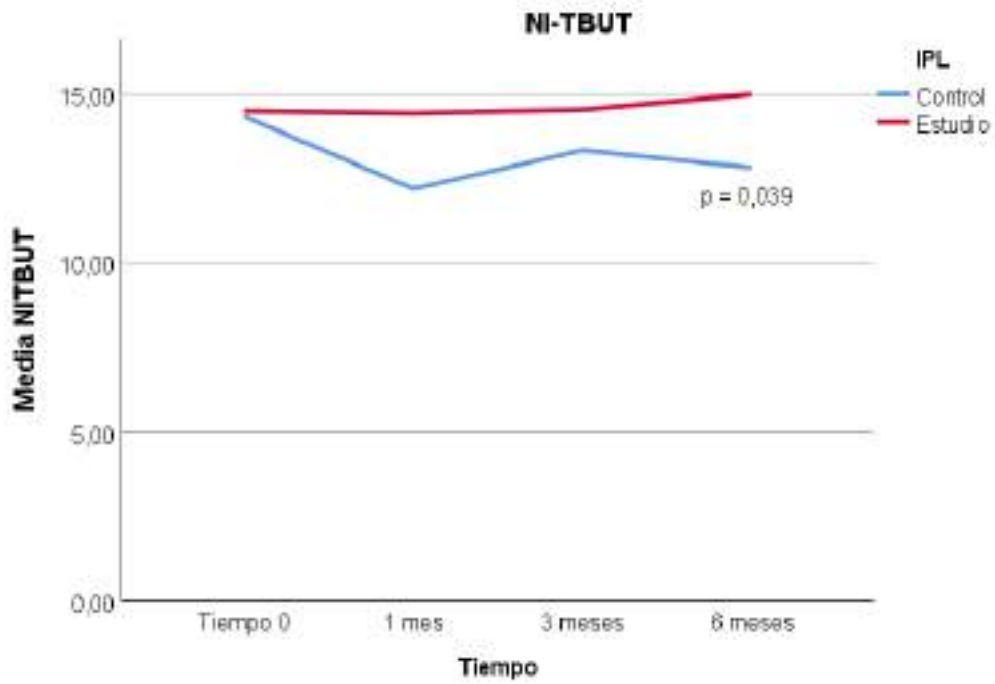


Figura 12.24: Gráfico de líneas del NI-TBUT a lo largo del tiempo en el tamaño muestral completo.

NI-TBUT	Tratamiento		Placebo		p-valor
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	
Visita 0	13,51 \pm 3,47	14,48 (10,76 - 15,29)	15,00 \pm 2,53	15,00 (13,85 - 15,97)	0,258
1 mes	13,71 \pm 3,07	13,73 (11,66 - 16,32)	14,50 \pm 3,57	14,82 (12,03 - 17,19)	0,546
3 meses	14,10 \pm 3,29	14,66 (12,86 - 16,00)	13,41 \pm 2,70	13,39 (11,47 - 15,50)	0,424
6 meses	14,47 \pm 2,90	14,95 (13,10 - 15,80)	13,82 \pm 2,90	15,41 (11,47 - 16,03)	0,919

Tabla 12.10: Resultados del NI-TBUT en el grupo FS-LASIK. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

NI-TBUT	Tratamiento		Placebo		p-valor
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	
Visita 0	15,51 \pm 4,13	15,00 (12,60 - 19,11)	13,71 \pm 3,25	15,00 (13,74 - 15,00)	0,660
1 mes	15,18 \pm 3,41	15,29 (13,34 - 18,20)	9,90 \pm 3,36	10,40 (7,80 - 12,29)	0,001*
3 meses	15,00 \pm 4,46	16,00 (10,78 - 18,77)	13,27 \pm 4,61	14,67 (9,70 - 15,71)	0,314
6 meses	15,53 \pm 3,39	16,41 (13,28 - 17,56)	11,84 \pm 3,24	12,31 (8,81 - 14,83)	0,010*

Tabla 12.11: Resultados del NI-TBUT en el grupo SMILE. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. (*): valor estadísticamente significativo.

NI-TBUT	Tratamiento		Placebo		p-valor
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	
Visita 0	14,34 \pm 3,83	14,70 (11,97 - 16,82)	14,44 \pm 2,88	15,00 (13,76 - 15,84)	0,632
1 mes	14,33 \pm 3,24	15,00 (12,27 - 17,00)	12,50 \pm 4,13	12,80 (10,39 - 15,00)	0,058
3 meses	14,48 \pm 3,78	14,66 (11,04 - 16,44)	13,35 \pm 3,54	13,86 (11,47 - 15,58)	0,277
6 meses	14,92 \pm 3,11	15,36 (13,15 - 17,00)	13,24 \pm 3,09	14,54 (10,33 - 15,72)	0,039*

Tabla 12.12: Resultados del NI-TBUT de la muestra completa. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. (*): valor estadísticamente significativo.

12.4. Hiperemia ocular

FS-LASIK

La tabla 12.13 muestra los resultados de la evaluación de la hiperemia ocular (HO) en el grupo FS-LASIK a lo largo del periodo de seguimiento de 6 meses después de la cirugía. La media inicial de la HO en el grupo estudio fue de $0,96 \pm 0,59$ y en el grupo control de $0,80 \pm 0,25$ ($p = 0,303$). En el grupo de estudio, se observó una disminución no significativa en la intensidad de la hiperemia ocular a partir del primer mes de seguimiento en comparación con el grupo control ($0,79 \pm 0,24$ vs $0,94 \pm 0,25$ respectivamente; $p = 0,126$). Posteriormente se observó una tendencia estable en ambos grupos a lo largo del tiempo. La figura 12.25 y 12.26 representan estos resultados de forma gráfica.

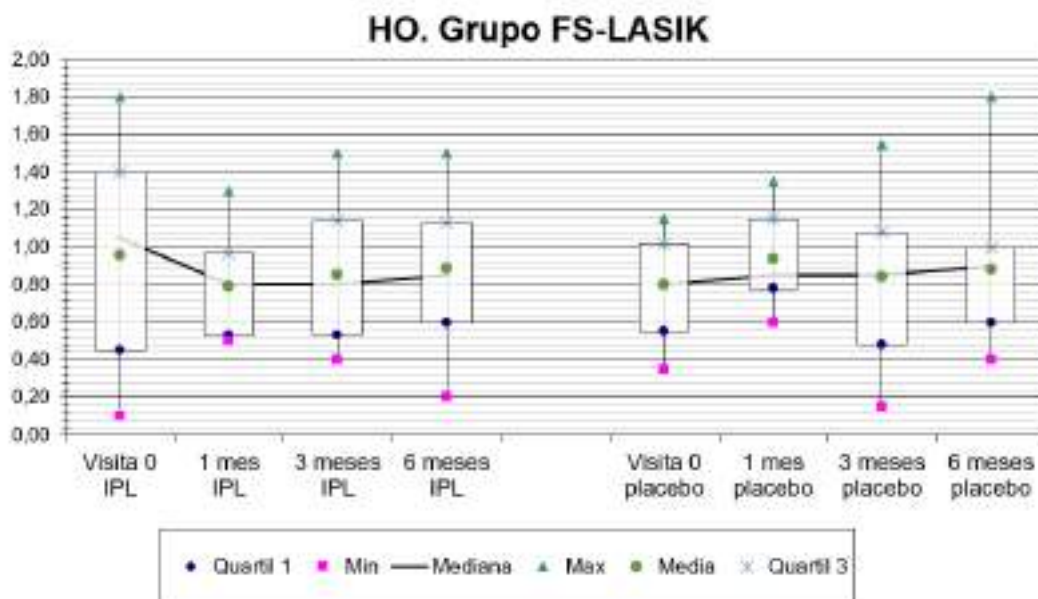


Figura 12.25: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución de la HO a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK tratamiento y placebo.

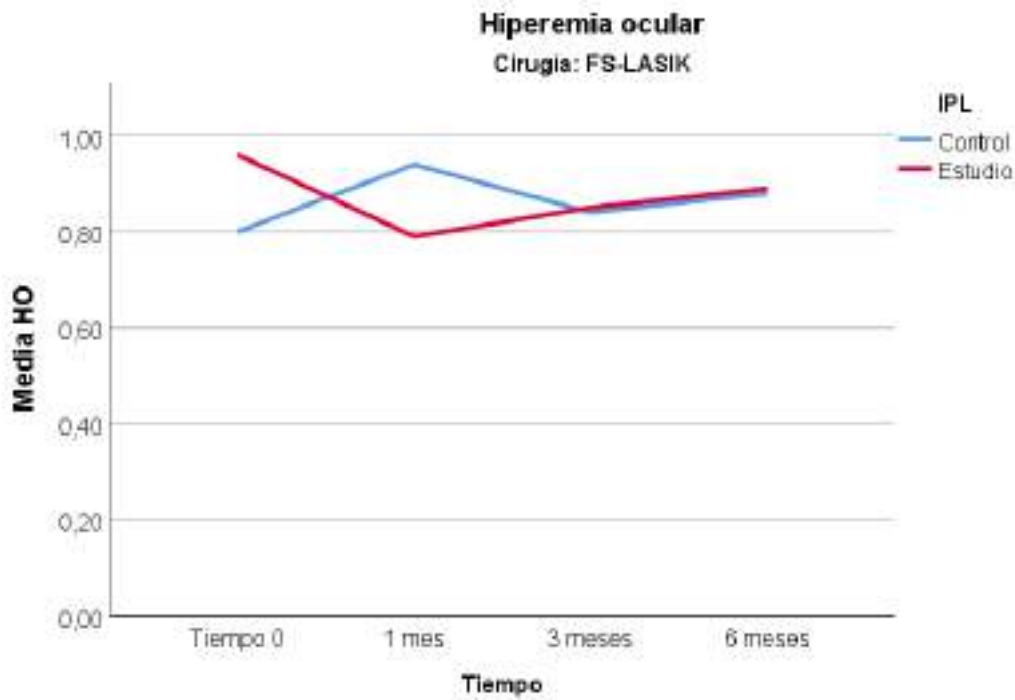


Figura 12.26: Gráfico de líneas de la HO a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK.

SMILE

En cuanto a la evaluación de la hiperemia ocular en el grupo SMILE (tabla 12.14), no se observaron diferencias significativas al inicio del estudio entre el grupo de tratamiento y el grupo de control ($0,87 \pm 0,51$ vs $0,73 \pm 0,31$ respectivamente; $p = 0,724$), ni tampoco en ninguna de las visitas postoperatorias manteniéndose los valores relativamente estables en ambos grupos (figura 12.27 y 12.28).

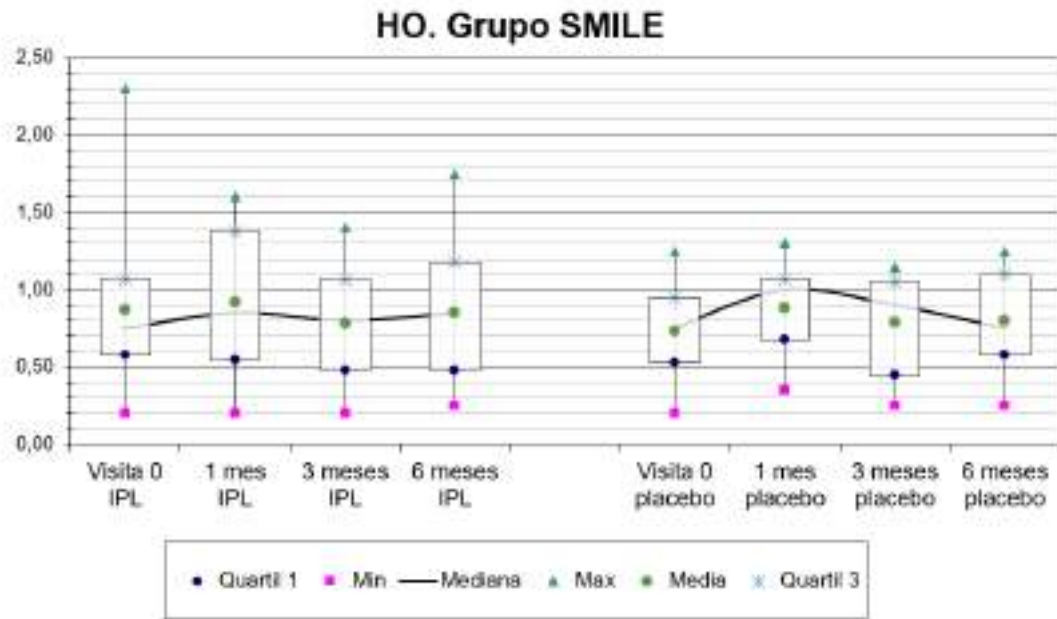


Figura 12.27: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución de la HO a lo largo del tiempo en el grupo SMILE tratamiento y placebo.

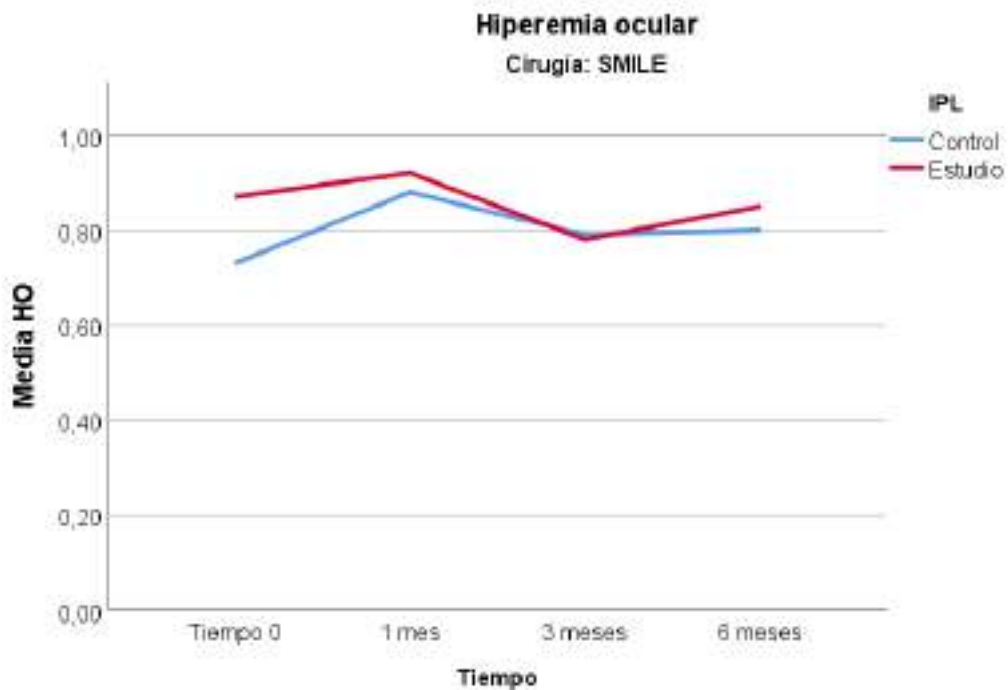


Figura 12.28: Gráfico de líneas de la HO a lo largo del tiempo en el grupo SMILE.

Tamaño muestral completo

En el análisis de la hiperemia conjuntival (tabla 12.15, figura 12.29 y figura 12.30) de la muestra global, la media basal al inicio del estudio fue de $0,92 \pm 0,50$ y $0,77 \pm 0,27$ ($p = 0,302$) para el grupo estudio y control respectivamente. No se observaron diferencias entre los grupos ($p > 0,050$) a lo largo del seguimiento, pero se observó una disminución no significativa ($p = 0,256$) de la hiperemia durante el primer mes postoperatorio del grupo estudio frente al placebo ($0,85 \pm 0,36$ vs $0,92 \pm 0,26$ respectivamente).

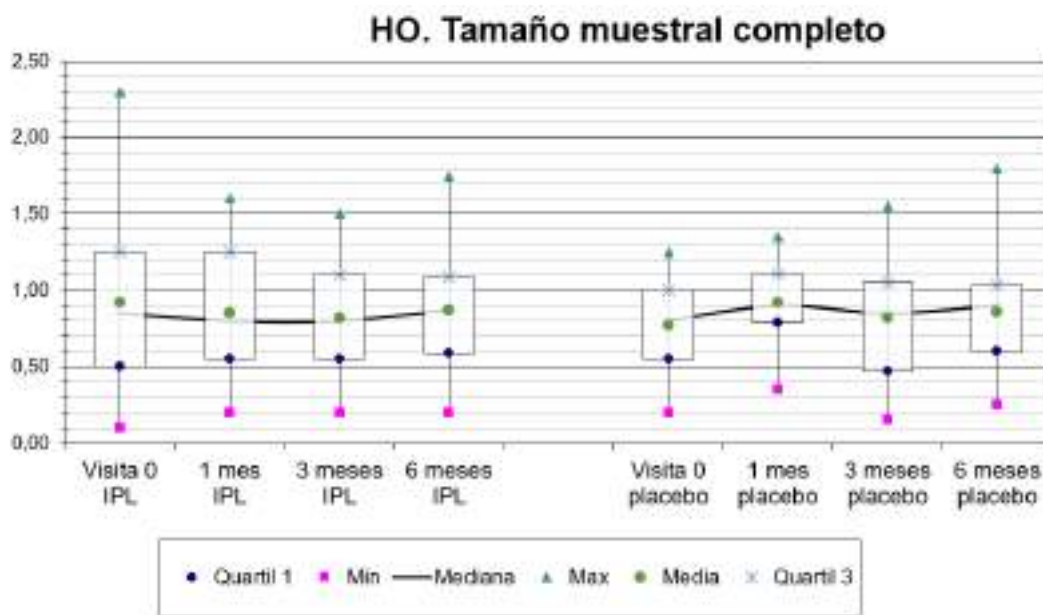


Figura 12.29: Representación gráfica en diagrama de cajas de la evolución de la HO a lo largo del tiempo en la muestra completa del grupo tratamiento y placebo.

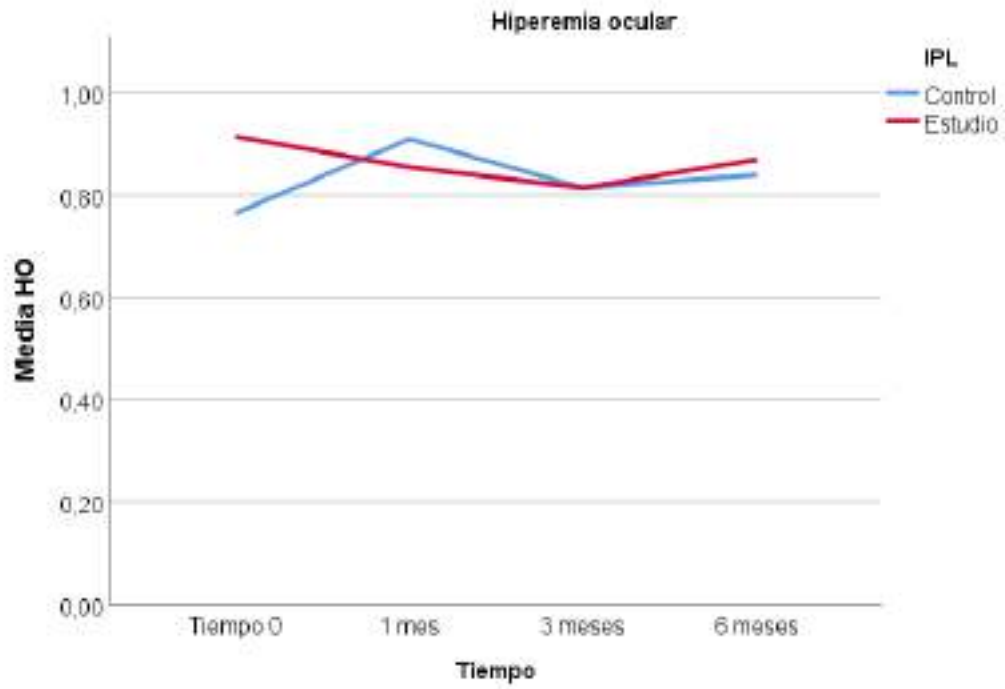


Figura 12.30: Gráfico de líneas de la HO a lo largo del tiempo en el tamaño muestral completo.

HO	Tratamiento		Placebo		p-valor		
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media \pm DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	0,96 \pm 0,50	1,05 (0,45 - 1,40)	0,10 - 1,80	0,80 \pm 0,25	0,80 (0,55 - 1,02)	0,35 - 1,15	0,303
1 mes	0,79 \pm 0,24	0,80 (0,53 - 0,97)	0,50 - 1,30	0,94 \pm 0,25	0,85 (0,78 - 1,15)	0,60 - 1,35	0,126
3 meses	0,85 \pm 0,35	0,80 (0,53 - 1,14)	0,40 - 1,50	0,84 \pm 0,39	0,85 (0,48 - 1,08)	0,15 - 1,55	0,568
6 meses	0,89 \pm 0,36	0,85 (0,60 - 1,13)	0,20 - 1,50	0,88 \pm 0,35	0,90 (0,60 - 1,00)	0,40 - 1,80	0,734

Tabla 12.13: Resultados de la HO en el grupo FS-LASIK. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

HO	Tratamiento		Placebo		p-valor		
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media \pm DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	0,87 \pm 0,51	0,75 (0,58 - 1,07)	0,20 - 2,30	0,73 \pm 0,31	0,75 (0,53 - 0,95)	0,20 - 1,25	0,724
1 mes	0,92 \pm 0,48	0,85 (0,55 - 1,38)	0,20 - 1,60	0,88 \pm 0,29	1,00 (0,68 - 1,07)	0,35 - 1,30	0,960
3 meses	0,78 \pm 0,38	0,80 (0,48 - 1,07)	0,20 - 1,40	0,79 \pm 0,31	0,90 (0,45 - 1,05)	0,25 - 1,15	0,810
6 meses	0,85 \pm 0,46	0,85 (0,48 - 1,18)	0,25 - 1,75	0,80 \pm 0,32	0,75 (0,58 - 1,10)	0,25 - 1,25	0,978

Tabla 12.14: Resultados de la HO en el grupo SMILE. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

HO	Tratamiento		Placebo		p-valor		
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media \pm DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Visita 0	0,92 \pm 0,50	0,85 (0,50 - 1,25)	0,10 - 2,30	0,77 \pm 0,27	0,80 (0,55 - 1,00)	0,20 - 1,25	0,302
1 mes	0,85 \pm 0,36	0,80 (0,55 - 1,25)	0,20 - 1,60	0,92 \pm 0,26	0,90 (0,79 - 1,11)	0,35 - 1,35	0,256
3 meses	0,82 \pm 0,36	0,80 (0,55 - 1,10)	0,20 - 1,50	0,82 \pm 0,36	0,85 (0,47 - 1,05)	0,15 - 1,55	0,935
6 meses	0,87 \pm 0,40	0,87 (0,59 - 1,09)	0,20 - 1,75	0,86 \pm 0,32	0,90 (0,60 - 1,03)	0,25 - 1,80	0,945

Tabla 12.15: Resultados de la HO de la muestra completa. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

12.5. Meibografía infrarroja

La meibografía fue analizada mediante captura fotográfica de los párpados superiores e inferiores y se evaluó en función del grado de pérdida de glándulas de meibomio (figura 12.31 y 12.32).

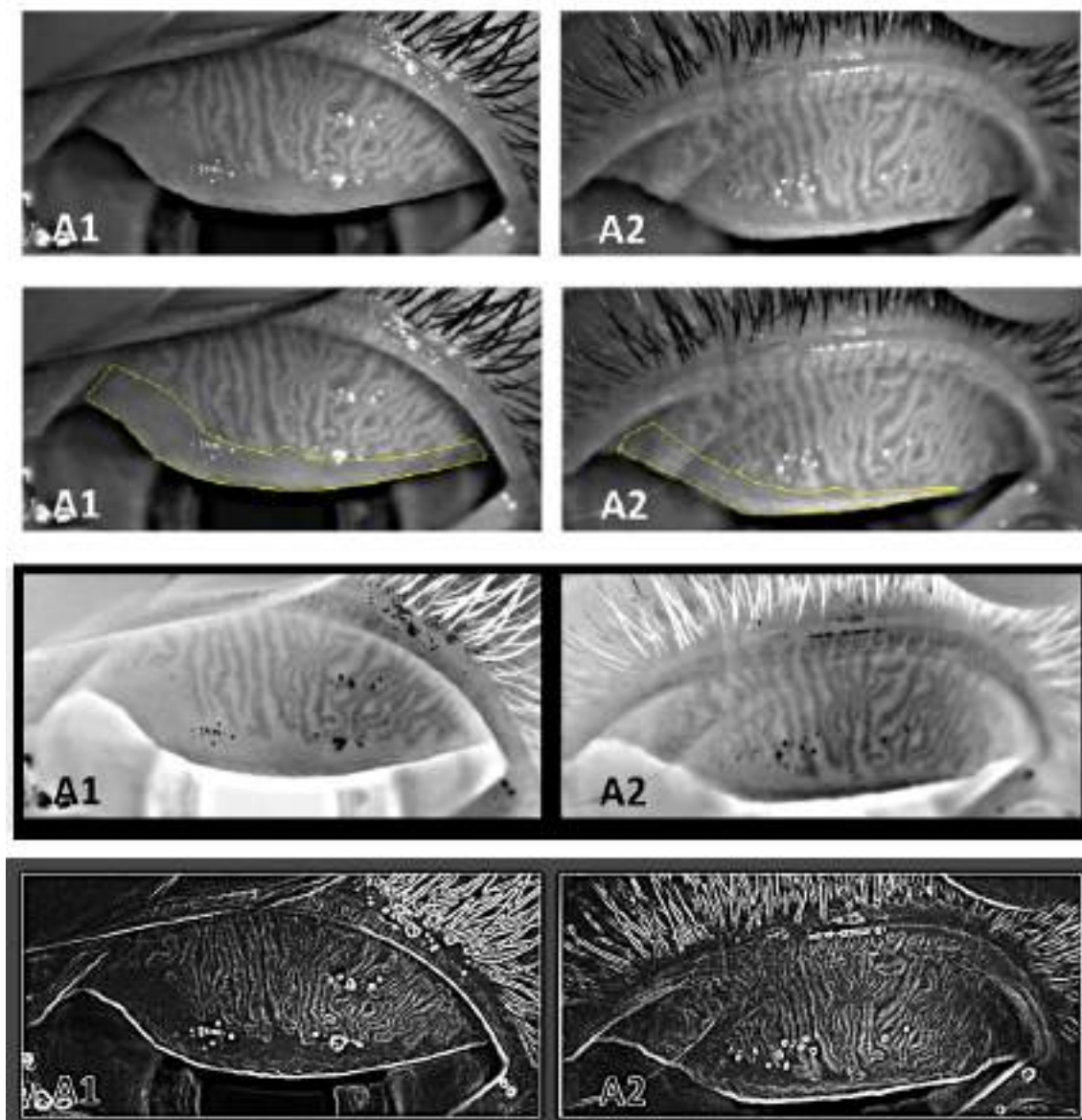


Figura 12.31: Meibografía de párpados superiores. A1: Meibografía al inicio del tratamiento. A2: Meibografía tomada a los 3 meses postoperatorios en paciente del grupo estudio. Las fotografías han sido modificadas en saturación y contraste para observar la ganancia de glándulas.

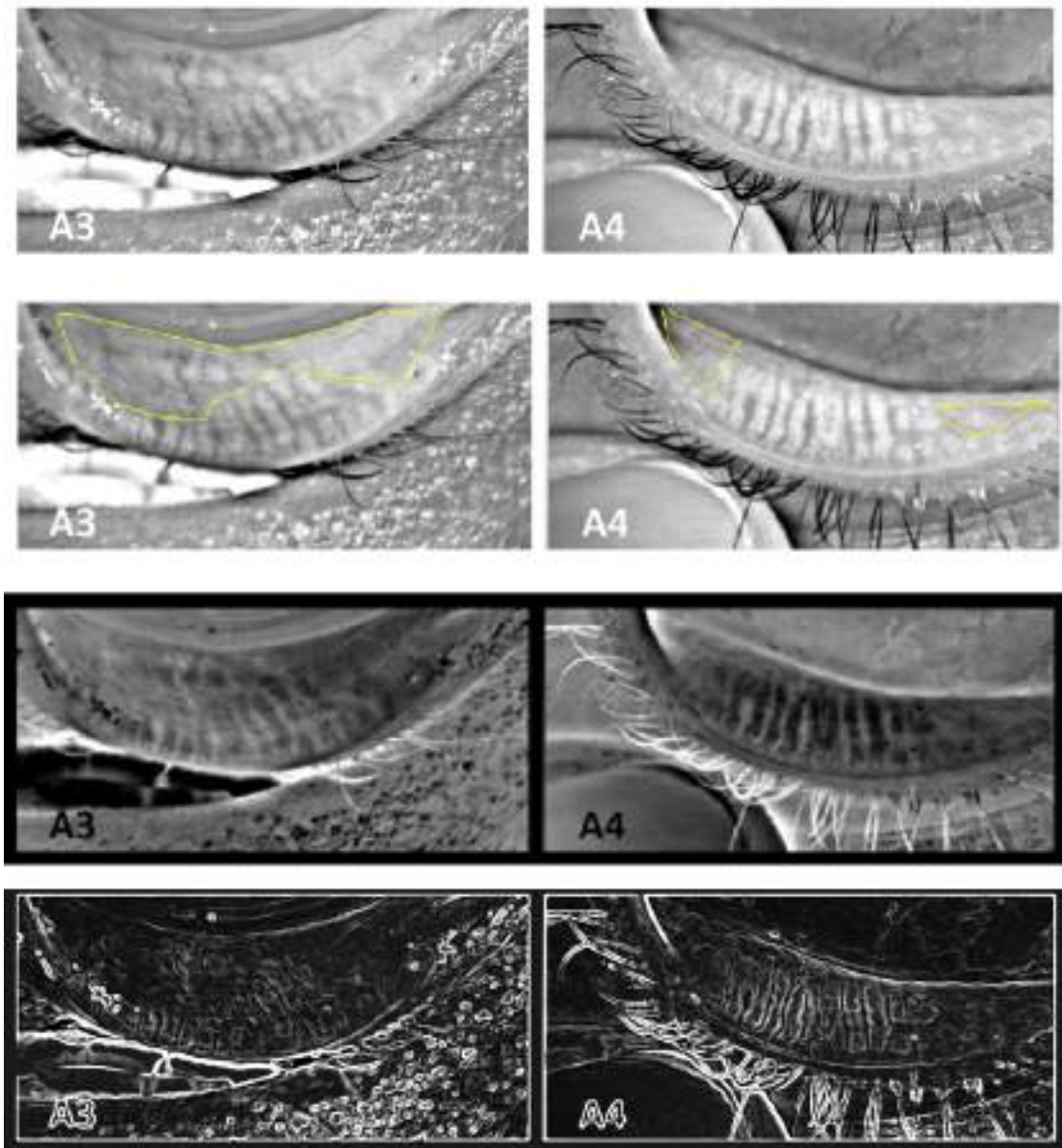


Figura 12.32: Meibografía de párpados inferiores. A3: Meibografía al inicio del tratamiento. A4: Meibografía tomada a los 3 meses postoperatorios en paciente del grupo estudio. Las fotografías han sido modificadas en saturación y contraste para observar la ganancia de glándulas.

FS-LASIK

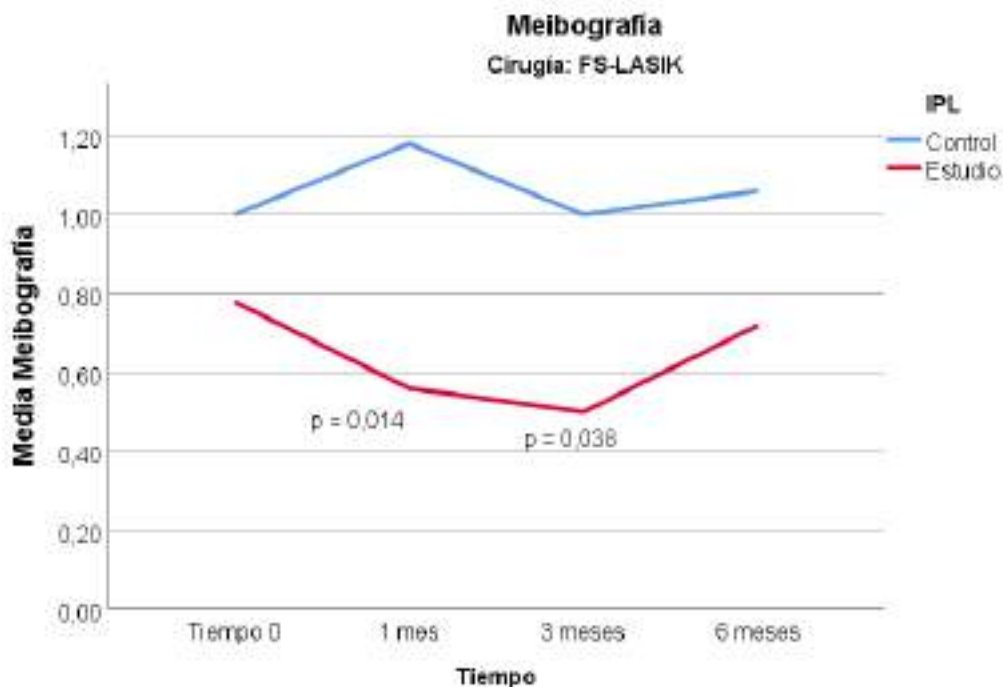


Figura 12.33: Gráfico de líneas de la meibografía a lo largo del tiempo en el grupo FS-LASIK.

En cuanto a los resultados de la meibografía en el grupo FS-LASIK (tabla 12.16), se realizó un análisis de las imágenes obtenidas en las diferentes visitas de seguimiento para evaluar la densidad de las glándulas de meibomio. Los grupos partían de valores de meibografía similares al inicio del estudio; $0,78 \pm 0,64$ para el grupo tratamiento y $1,00 \pm 0,61$ para el grupo placebo ($p = 0,369$). En general, se observó una tendencia hacia la mejoría en el número de glándulas de meibomio de los pacientes que fueron tratados con IPL, mejoría que alcanzó significación estadística al mes con unos valores de $0,56 \pm 0,62$ en el grupo experimental vs $1,18 \pm 0,63$ en el grupo placebo (diferencia de medias $-0,62$; IC95 % $-1,05$ — $-0,19$; $p = 0,014$). Así como al tercer mes postoperatorio obteniendo valores de $0,50 \pm 0,71$ en el grupo experimental y de $1,00 \pm 0,61$ en el grupo placebo (diferencia de medias $-0,50$; IC95 % $-0,96$ — $-0,04$; $p = 0,038$). Estos resultados terminan por igualarse al final de seguimiento ($0,72 \pm 0,57$ en el grupo estudio vs $1,06 \pm 0,66$ en el grupo control; $p = 0,734$) (figura 12.33).

También se realizó un análisis descriptivo de la variable de manera cualitativa según el

porcentaje de pérdida de glándulas de meibomio previamente explicado (tabla 8.5) y cuyo resultado es el que se expone en la figura 12.34 en donde observamos la mejoría en el porcentaje de pérdida de glándulas en el grupo de estudio a lo largo del seguimiento respecto al control.

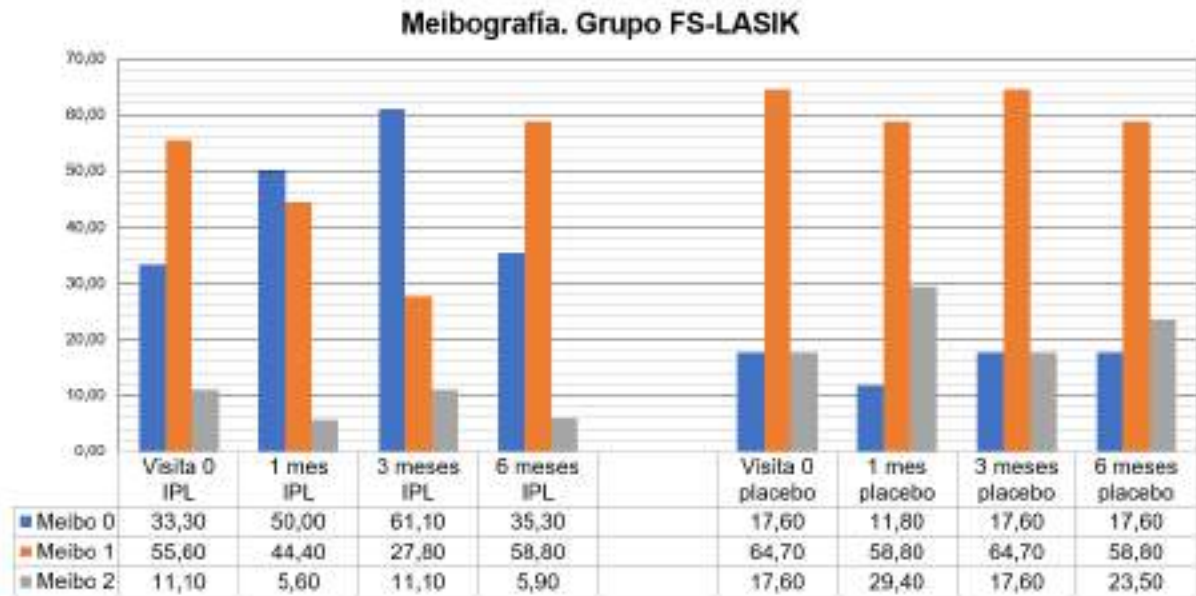


Figura 12.34: Diagrama de barras de la meibografía del grupo IPL y el grupo placebo. La tabla muestra el porcentaje de los distintos grupos de la variable cualitativa. Meibo 0: sin pérdida de glándulas. Meibo 1: pérdida inferior al 33 %. Meibo 2: pérdida entre el 33 % - 66 %.

SMILE

En cuanto a los resultados del grupo SMILE (tabla 12.17), partíamos de medias en el grupo estudio de $1,15 \pm 0,90$ y en el grupo control de $0,77 \pm 0,73$ ($p = 0,271$). Los valores el primer mes para el grupo tratamiento y placebo fueron respectivamente de $0,85 \pm 0,69$ y $1,08 \pm 0,86$, el tercer mes fueron de $0,85 \pm 0,69$ y $1,17 \pm 0,58$ y el sexto mes de $0,83 \pm 0,72$ y $1,23 \pm 0,60$. A lo largo de las revisiones se aprecia una tendencia hacia la reducción de la pérdida de glándulas en el grupo tratado respecto al placebo (figura 12.35) y, sin embargo, estas diferencias no se observaron que fuesen finalmente significativas ($p > 0,050$).

De nuevo podemos observar cómo aumenta el porcentaje de ojos con meiboscore 0 en el grupo IPL respecto al control (figura 12.36).

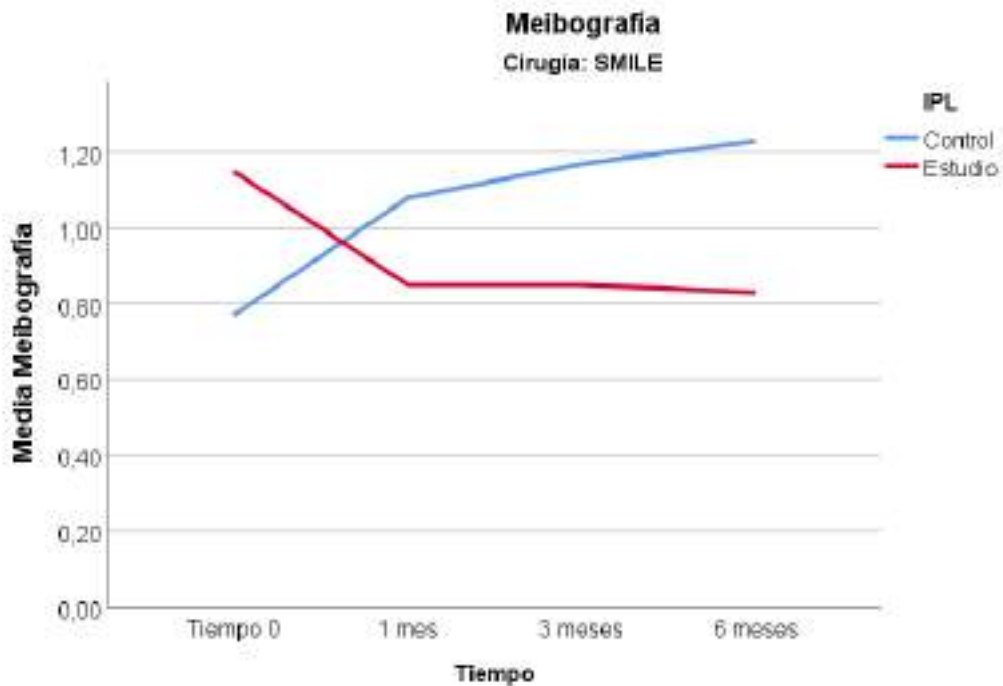


Figura 12.35: Gráfico de líneas de la meibografía a lo largo del tiempo en el grupo SMILE.

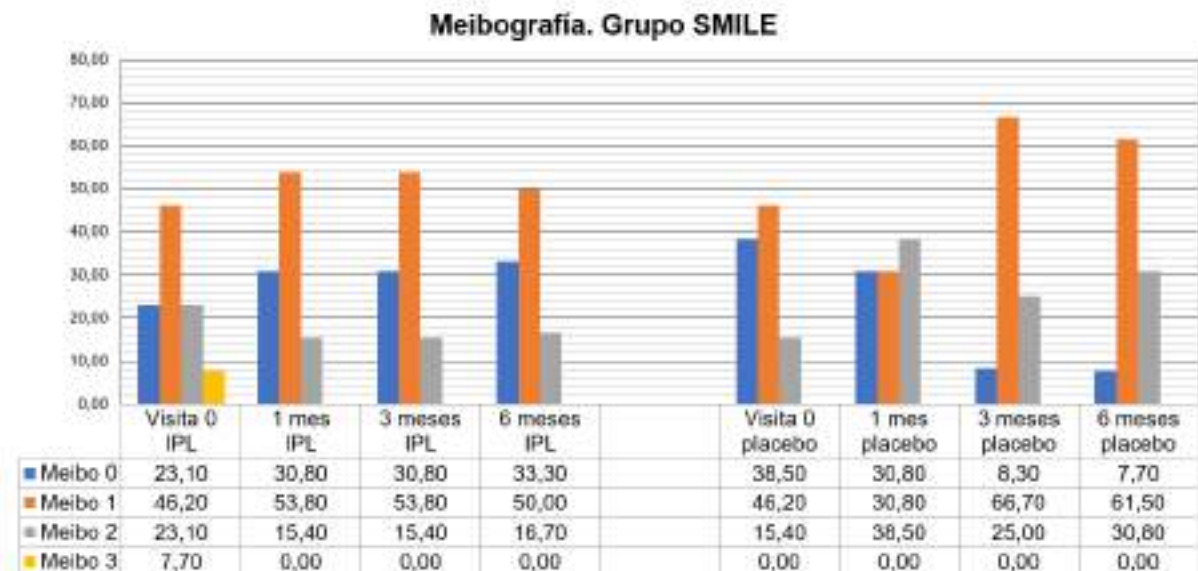


Figura 12.36: Diagrama de barras de la meibografía del grupo IPL y el grupo placebo. La tabla muestra el porcentaje de los distintos grupos de la variable cualitativa. Meibo 0: sin pérdida de glándulas. Meibo 1: pérdida inferior al 33 %. Meibo 2: pérdida entre el 33 % - 66 %. Meibo 3: pérdida superior al 66 %.

Tamaño muestral completo

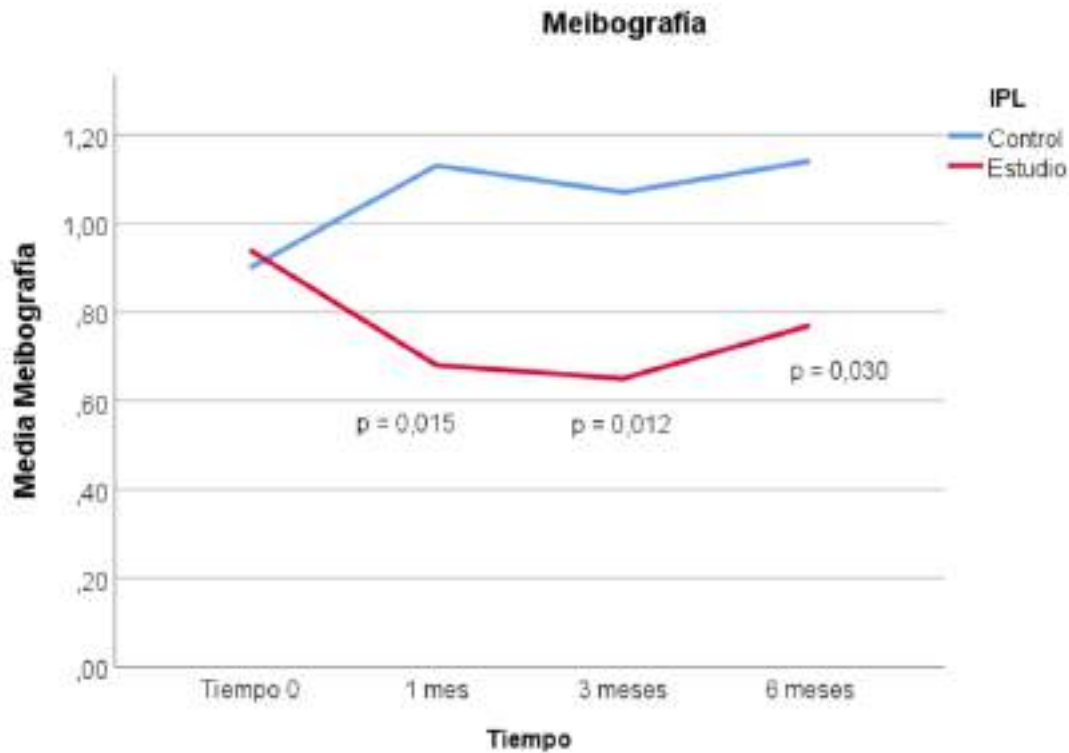


Figura 12.37: Gráfico de líneas de la meibografía a lo largo del tiempo en la muestra completa.

Finalmente se analizaron los datos de la meibografía de la muestra completa (tabla 12.18). La media al inicio del estudio fue de $0,94 \pm 0,77$ en el grupo de tratamiento y $0,90 \pm 0,66$ en el grupo control ($p = 0,968$). El análisis mostró mejorías significativas ($p < 0,050$) en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo control durante todo el periodo del estudio. Durante el primer mes con resultados de $0,68 \pm 0,65$ vs $1,13 \pm 0,73$ respectivamente (diferencia de medias $-0,45$; IC95 % $-0,81$ — $-0,10$; $p = 0,015$). Durante el tercer mes con valores de $0,65 \pm 0,71$ vs $1,07 \pm 0,59$ respectivamente (diferencia de medias $-0,42$; IC95 % $-0,76$ — $-0,09$; $p = 0,012$). Y finalmente el sexto mes con resultados de $0,77 \pm 0,63$ vs $1,14 \pm 0,64$ respectivamente (diferencia de medias $-0,37$; IC95 % $-0,69$ — $-0,04$; $p = 0,030$). Las figuras 12.37 y 12.38 muestran estos cambios.

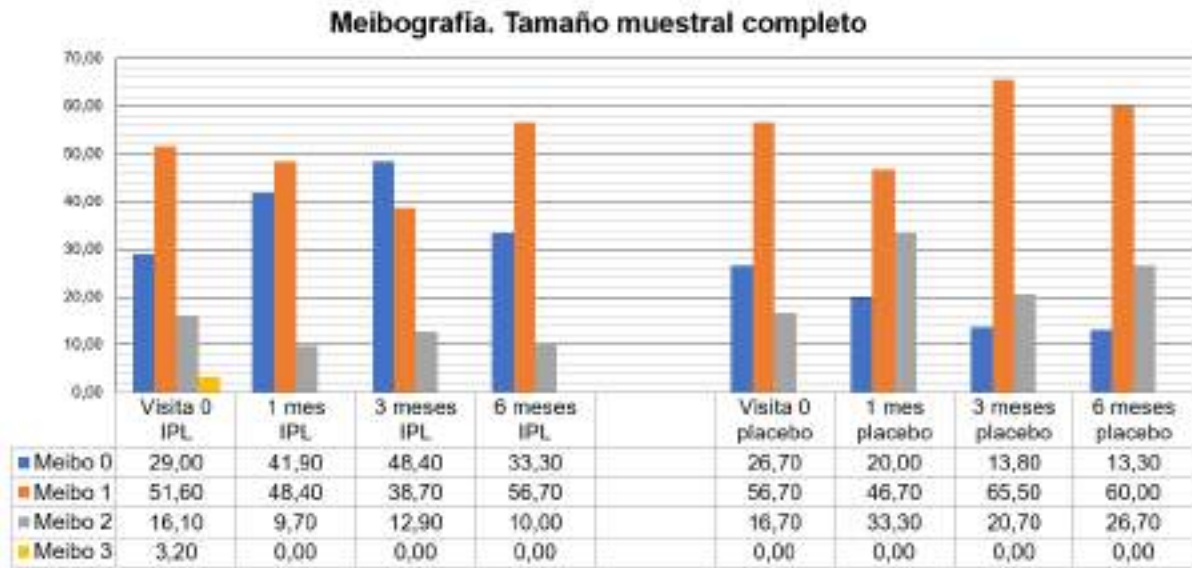


Figura 12.38: Diagrama de barras de la meibografía del grupo IPL y el grupo placebo. La tabla muestra el porcentaje de los distintos grupos de la variable cualitativa. Meibo 0: sin pérdida de glándulas. Meibo 1: pérdida inferior al 33 %. Meibo 2: pérdida entre el 33 % - 66 %. Meibo 3: pérdida superior al 66 %.

Meibografía	Tratamiento				Placebo				p-valor	
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE	Mediana (RIQ)		Min - max
Visita 0	0,78 ± 0,64	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,00 ± 0,61	1,00 (1,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,00 ± 0,61	1,00 (1,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,369
1 mes	0,56 ± 0,62	0,50 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,18 ± 0,63	1,00 (1,00 - 2,00)	0,00 - 2,00	1,00 ± 0,61	1,00 (1,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,014*
3 meses	0,50 ± 0,71	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,00 ± 0,61	1,00 (1,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,06 ± 0,66	1,00 (1,00 - 1,50)	0,00 - 2,00	0,038*
6 meses	0,72 ± 0,57	0,00 (1,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,06 ± 0,66	1,00 (1,00 - 1,50)	0,00 - 2,00			0,00 - 2,00	0,734

Tabla 12.16: Resultados de la meibografía en el grupo FS-LASIK. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. (*): Valor estadísticamente significativo.

Meibografía	Tratamiento				Placebo				p-valor	
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE	Mediana (RIQ)		Min - max
Visita 0	1,15 ± 0,90	1,00 (0,50 - 2,00)	0,00 - 3,00	0,77 ± 0,73	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,77 ± 0,73	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,271
1 mes	0,85 ± 0,69	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,08 ± 0,86	1,00 (0,00 - 2,00)	0,00 - 2,00	1,08 ± 0,86	1,00 (0,00 - 2,00)	0,00 - 2,00	0,460
3 meses	0,85 ± 0,69	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,17 ± 0,58	1,00 (1,00 - 1,75)	0,00 - 2,00	1,17 ± 0,58	1,00 (1,00 - 1,75)	0,00 - 2,00	0,215
6 meses	0,83 ± 0,72	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,23 ± 0,60	1,00 (1,00 - 2,00)	0,00 - 2,00	1,23 ± 0,60	1,00 (1,00 - 2,00)	0,00 - 2,00	0,145

Tabla 12.17: Resultados de la meibografía en el grupo SMILE. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

Meibografía	Tratamiento				Placebo				p-valor	
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE	Mediana (RIQ)		Min - max
Visita 0	0,94 ± 0,77	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 3,00	0,90 ± 0,66	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,90 ± 0,66	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,968
1 mes	0,68 ± 0,65	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,13 ± 0,73	1,00 (1,00 - 2,00)	0,00 - 2,00	1,13 ± 0,73	1,00 (1,00 - 2,00)	0,00 - 2,00	0,015*
3 meses	0,65 ± 0,71	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,07 ± 0,59	1,00 (1,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,07 ± 0,59	1,00 (1,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,012*
6 meses	0,77 ± 0,63	1,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	1,14 ± 0,64	1,00 (1,00 - 2,00)	0,00 - 2,00	1,14 ± 0,64	1,00 (1,00 - 2,00)	0,00 - 2,00	0,030*

Tabla 12.18: Resultados de la meibografía de la muestra completa. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico. (*): valor estadísticamente significativo.

Resumen de resultados

FS-LASIK

	Tratamiento Media ± DE	Placebo Media ± DE	Cambio (95 %IC)	p-valor
VAS				
<i>Visita 0</i>	5,58 ± 11,03	6,10 ± 9,34	-0,52 (-7,57 — 6,53)	0,961
<i>1 mes</i>	7,78 ± 10,27	9,22 ± 14,25	-1,44 (-9,95 — 7,06)	0,858
<i>3 meses</i>	3,90 ± 8,82	5,81 ± 10,64	-1,91 (-8,61 — 4,80)	0,483
<i>6 meses</i>	6,33 ± 8,59	3,55 ± 7,43	2,78 (-2,73 — 8,28)	0,640
OSDI				
<i>Visita 0</i>	18,61 ± 19,06	14,71 ± 15,50	3,91 (-8,09 — 15,90)	0,525
<i>1 mes</i>	13,94 ± 11,42	20,00 ± 17,46	-6,06 (-16,15 — 4,03)	0,386
<i>3 meses</i>	11,22 ± 9,37	17,71 ± 16,91	-6,48 (-16,08 — 3,12)	0,369
<i>6 meses</i>	14,79 ± 10,37	10,00 ± 10,95	4,79 (-2,36 — 12,13)	0,115
AML				
<i>Visita 0</i>	0,27 ± 0,08	0,25 ± 0,10	0,02 (-0,05 — 0,07)	0,351
<i>1 mes</i>	0,31 ± 0,07	0,28 ± 0,09	0,03 (-0,02 — 0,09)	0,318
<i>3 meses</i>	0,29 ± 0,08	0,23 ± 0,07	0,06 (0,01 — 0,12)	0,017*
<i>6 meses</i>	0,32 ± 0,08	0,26 ± 0,09	0,06 (0,00 — 0,11)	0,106
NI-TBUT				
<i>Visita 0</i>	13,51 ± 3,47	15,00 ± 2,53	-1,50 (-3,60 — 0,60)	0,258
<i>1 mes</i>	13,71 ± 3,07	14,50 ± 3,57	-0,79 (-3,06 — 1,51)	0,546
<i>3 meses</i>	14,10 ± 3,29	13,41 ± 2,70	0,69 (-1,39 — 2,76)	0,424
<i>6 meses</i>	14,47 ± 2,90	13,82 ± 2,90	0,65 (-1,42 — 2,71)	0,919
HO				
<i>Visita 0</i>	0,96 ± 0,50	0,80 ± 0,25	0,16 (-0,11 — 0,44)	0,303
<i>1 mes</i>	0,79 ± 0,24	0,94 ± 0,25	-0,15 (-0,31 — 0,03)	0,126
<i>3 meses</i>	0,85 ± 0,35	0,84 ± 0,39	0,01 (-0,24 — 0,27)	0,568
<i>6 meses</i>	0,89 ± 0,36	0,88 ± 0,35	0,01 (-0,20 — 0,30)	0,734
Meibografía				
<i>Visita 0</i>	0,78 ± 0,64	1,00 ± 0,61	-0,22 (-0,66 — 0,21)	0,369
<i>1 mes</i>	0,56 ± 0,62	1,18 ± 0,63	-0,62 (-1,05 — -0,19)	0,014*
<i>3 meses</i>	0,50 ± 0,71	1,00 ± 0,61	-0,50 (-0,96 — -0,04)	0,038*
<i>6 meses</i>	0,72 ± 0,57	1,06 ± 0,66	-0,34 (-0,76 — 0,09)	0,734

Tabla 12.19: Resultados en el grupo FS-LASIK. VAS: visual analogue scale. OSDI: ocular surface disease index. AML: altura del menisco lagrimal. NI-TBUT: non-invasive tear break-up time. HO: hiperemia ocular. DE: desviación estándar. 95 %IC: intervalo de confianza al 95 %. (*): valor estadísticamente significativo.

SMILE

	Tratamiento Media ± DE	Placebo Media ± DE	Cambio (95 %IC)	p-valor
VAS				
<i>Visita 0</i>	6,61 ± 8,89	8,42 ± 7,76	-1,81 (-8,56 — 4,95)	0,311
<i>1 mes</i>	9,04 ± 9,59	12,17 ± 17,53	-3,13 (-14,58 — 8,31)	0,840
<i>3 meses</i>	3,36 ± 3,93	9,27 ± 13,09	-5,91 (-13,76 — 1,95)	0,110
<i>6 meses</i>	3,36 ± 4,49	6,81 ± 5,73	-3,45 (-7,68 — 0,79)	0,046*
OSDI				
<i>Visita 0</i>	12,69 ± 9,26	15,15 ± 15,07	-2,46 (-12,59 — 7,66)	0,979
<i>1 mes</i>	16,15 ± 8,43	24,54 ± 21,93	-8,38 (-22,23 — 5,46)	0,579
<i>3 meses</i>	10,08 ± 9,50	22,00 ± 16,95	-11,92 (-23,65 — -0,20)	0,046*
<i>6 meses</i>	10,31 ± 7,75	21,33 ± 17,55	-11,03 (-22,77 — 0,71)	0,067
AML				
<i>Visita 0</i>	0,27 ± 0,06	0,27 ± 0,08	0,00 (-0,06 — 0,06)	0,880
<i>1 mes</i>	0,34 ± 0,12	0,25 ± 0,09	0,09 (0,00 — 0,18)	0,012*
<i>3 meses</i>	0,29 ± 0,05	0,26 ± 0,07	0,03 (-0,02 — 0,08)	0,060
<i>6 meses</i>	0,30 ± 0,07	0,24 ± 0,08	0,06 (0,00 — 0,12)	0,011*
NI-TBUT				
<i>Visita 0</i>	15,51 ± 4,13	13,71 ± 3,25	1,80 (-1,21 — 4,81)	0,660
<i>1 mes</i>	15,18 ± 3,41	9,90 ± 3,36	5,28 (2,54 — 8,02)	0,001*
<i>3 meses</i>	15,00 ± 4,46	13,27 ± 4,61	1,73 (-2,02 — 5,48)	0,314
<i>6 meses</i>	15,53 ± 3,39	11,84 ± 3,24	3,70 (0,95 — 6,44)	0,010*
HO				
<i>Visita 0</i>	0,87 ± 0,51	0,73 ± 0,31	0,14 (-0,20 — 0,48)	0,724
<i>1 mes</i>	0,92 ± 0,48	0,88 ± 0,29	0,04 (-0,29 — 0,35)	0,960
<i>3 meses</i>	0,78 ± 0,38	0,79 ± 0,31	-0,01 (-0,30 — 0,28)	0,810
<i>6 meses</i>	0,85 ± 0,46	0,80 ± 0,32	0,05 (-0,28 — 0,37)	0,978
Meibografía				
<i>Visita 0</i>	1,15 ± 0,90	0,77 ± 0,73	0,38 (-0,28 — 1,05)	0,271
<i>1 mes</i>	0,85 ± 0,69	1,08 ± 0,86	-0,23 (-0,86 — 0,40)	0,460
<i>3 meses</i>	0,85 ± 0,69	1,17 ± 0,58	-0,32 (-0,02 — 0,08)	0,215
<i>6 meses</i>	0,83 ± 0,72	1,23 ± 0,60	-0,40 (-0,94 — 0,15)	0,145

Tabla 12.20: Resultados del K5M en el grupo SMILE. VAS: visual analogue scale. OSDI: ocular surface disease index. AML: altura del menisco lagrimal. NI-TBUT: non-invasive tear break-up time. HO: hiperemia ocular. DE: desviación estándar. 95 %IC: intervalo de confianza al 95 %. (*): valor estadísticamente significativo.

Tamaño muestral completo

	Tratamiento Media ± DE	Placebo Media ± DE	Cambio (95 %IC)	p-valor
VAS				
<i>Visita 0</i>	6,01 ± 10,04	7,10 ± 8,63	-1,09 (-5,90 — 3,71)	0,461
<i>1 mes</i>	8,30 ± 9,85	10,50 ± 15,54	-2,19 (-8,84 — 4,45)	0,774
<i>3 meses</i>	3,67 ± 7,09	6,98 ± 11,73	-3,56 (-8,50 — 1,38)	0,101
<i>6 meses</i>	5,01 ± 7,20	4,19 ± 6,52	0,18 (-3,44 — 3,81)	0,640
OSDI				
<i>Visita 0</i>	16,13 ± 15,77	14,90 ± 15,05	1,23 (-6,68 — 9,14)	0,750
<i>1 mes</i>	14,87 ± 10,17	21,97 ± 19,30	-7,10 (-14,96 — 0,77)	0,291
<i>3 meses</i>	10,74 ± 9,28	19,21 ± 17,00	-8,47 (-15,68 — -1,80)	0,043*
<i>6 meses</i>	12,85 ± 9,45	12,60 ± 12,09	0,25 (-8,10 — 4,66)	0,964
AML				
<i>Visita 0</i>	0,27 ± 0,07	0,26 ± 0,09	0,01 (-0,03 — 0,05)	0,386
<i>1 mes</i>	0,32 ± 0,09	0,27 ± 0,09	0,05 (0,01 — 0,11)	0,014*
<i>3 meses</i>	0,29 ± 0,07	0,24 ± 0,07	0,05 (0,02 — 0,09)	0,004*
<i>6 meses</i>	0,32 ± 0,08	0,26 ± 0,08	0,06 (0,01 — 0,10)	0,018*
NI-TBUT				
<i>Visita 0</i>	14,34 ± 3,83	14,44 ± 2,88	-0,10 (-1,84 — 1,65)	0,632
<i>1 mes</i>	14,33 ± 3,24	12,50 ± 4,13	1,83 (-0,07 — 3,73)	0,058
<i>3 meses</i>	14,48 ± 3,78	13,35 ± 3,54	1,13 (-0,77 — 3,02)	0,277
<i>6 meses</i>	14,92 ± 3,11	13,24 ± 3,09	1,68 (0,30 — 3,59)	0,039*
HO				
<i>Visita 0</i>	0,92 ± 0,50	0,77 ± 0,27	0,15 (-0,05 — 0,36)	0,302
<i>1 mes</i>	0,85 ± 0,36	0,92 ± 0,26	-0,07 (-0,23 — 0,09)	0,256
<i>3 meses</i>	0,82 ± 0,36	0,82 ± 0,36	0,00 (-0,18 — 0,19)	0,935
<i>6 meses</i>	0,87 ± 0,40	0,86 ± 0,32	0,01 (-0,14 — 0,24)	0,945
Meibografía				
<i>Visita 0</i>	0,94 ± 0,77	0,90 ± 0,66	0,04 (-0,33 — 0,40)	0,968
<i>1 mes</i>	0,68 ± 0,65	1,13 ± 0,73	-0,45 (-0,81 — -0,10)	0,015*
<i>3 meses</i>	0,65 ± 0,71	1,07 ± 0,59	-0,42 (-0,76 — -0,09)	0,012*
<i>6 meses</i>	0,77 ± 0,63	1,14 ± 0,64	-0,37 (-0,69 — -0,04)	0,030*

Tabla 12.21: Resultados del tamaño muestral completo. VAS: visual analogue scale. OSDI: ocular surface disease index. AML: altura del menisco lagrimal. NI-TBUT: non-invasive tear break-up time. HO: hiperemia ocular. DE: desviación estándar. 95 %IC: intervalo de confianza al 95 %. (*): valor estadísticamente significativo.

12.6. Análisis del tamaño del efecto

Se realizó una evaluación del tamaño del efecto de las variables que resultaron significativas en los análisis estadísticos iniciales con el objetivo de cuantificar la magnitud de la diferencia observada.

FS-LASIK.

En el grupo FS-LASIK (tabla 12.22) se utilizó la *g* de Hedges para el cálculo del tamaño del efecto debido al pequeño tamaño muestral (35 participantes en total). Se encontraron diferencias significativas en varias variables. En el primer mes del estudio, la meibografía mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,014$), con una *g* de Hedges de 0,99, lo cual indica un impacto grande de la intervención en esta variable. En el tercer mes del estudio, se observaron diferencias significativas en la AML ($p = 0,017$) con una *g* de 0,80, y en la meibografía ($p = 0,038$) con una *g* de 0,75. Estos valores son clínicamente relevantes y sugieren un gran impacto de la intervención en estas variables.

FS-LASIK		Tratamiento	Placebo	p-valor	<i>g</i> de Hedges
1 mes	Meibografía	0,56 ± 0,62	1,18 ± 0,63	0,014	0,99
3 meses	AML	0,29 ± 0,08	0,23 ± 0,07	0,017	0,80
	Meibografía	0,50 ± 0,71	1,00 ± 0,61	0,038	0,75

Tabla 12.22: Análisis del tamaño del efecto de las variables significativas del grupo FS-LASIK. AML: altura del menisco lagrimal.

Si representamos la AML medida de forma cuantitativa y la meibografía de forma cualitativa obtenemos la figura 12.39 y 12.40.

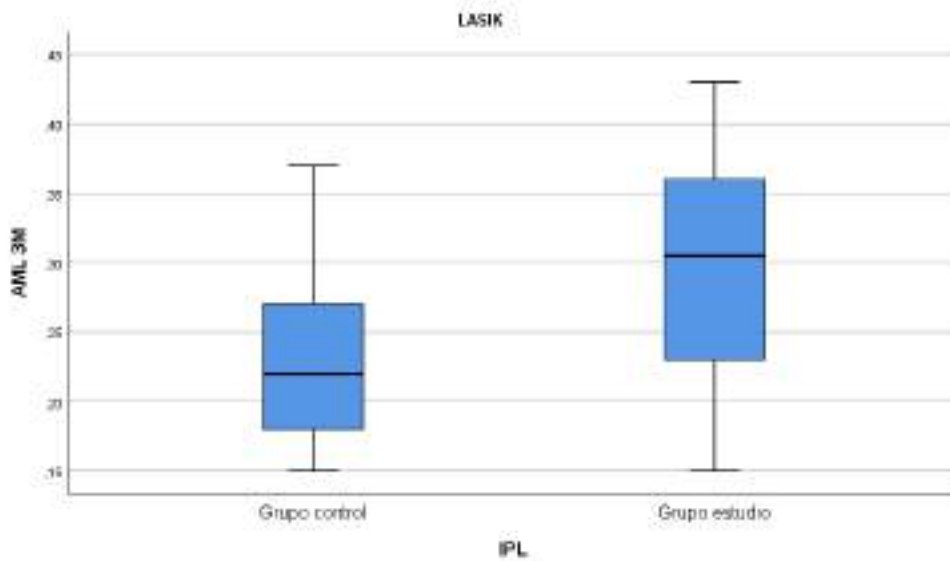


Figura 12.39: Diagrama de cajas de la AML del grupo FS-LASIK en el tercer mes. 3M: tercer mes postoperatorio.

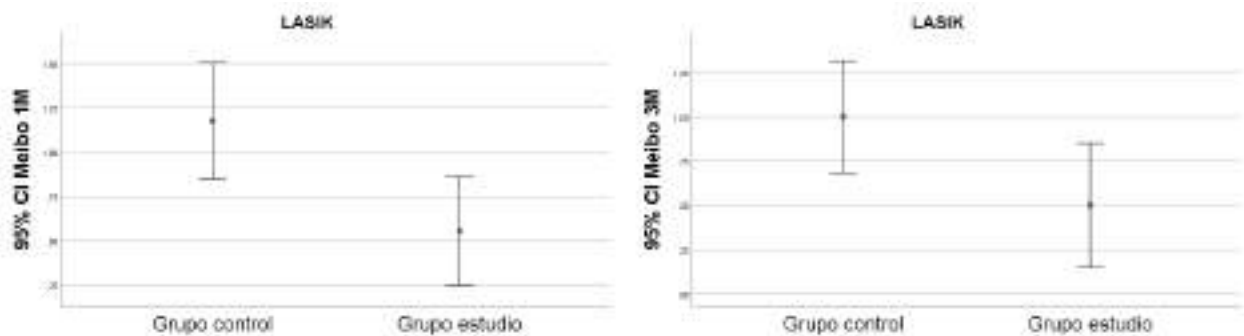


Figura 12.40: Diagrama de barras de error simple de la meibografía del grupo FS-LASIK al mes y al tercer mes. 1M: primer mes postoperatorio. 3M: tercer mes postoperatorio.

SMILE.

Se realizó un análisis adicional utilizando el estadístico *g* de Hedges para el grupo SMILE (tabla 12.23), el cual también contaba con un tamaño muestral reducido (26 participantes). Al primer mes de seguimiento, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la AML ($p = 0,012$), con un tamaño del efecto de 0,85, considerado grande. También se obtuvo una significación estadística en el NI-TBUT ($p = 0,001$), con un tamaño del efecto de 1,56,

considerado muy grande. Durante el tercer mes, solo se encontró significación estadística en el cuestionario OSDI ($p = 0,046$), con un tamaño del efecto grande de 0,72. Finalmente a los 6 meses se obtuvieron valores significativos en el cuestionario VAS y en la AML ($p = 0,046$ y 0,011 respectivamente), con tamaños del efecto moderados de 0,67 en ambos casos y significación estadística en el NI-TBUT ($p = 0,010$), con un tamaño del efecto muy grande de 1,11.

Las variables cuantitativas significativas han sido representadas en la figura 12.41.

SMILE

		Tratamiento	Placebo	p-valor	g de Hedges
1 mes	AML	0,34 ± 0,12	0,25 ± 0,09	0,012	0,85
	NI-TBUT	15,18 ± 3,41	9,90 ± 3,36	0,001	1,56
3 meses	OSDI	10,08 ± 9,50	22,00 ± 16,95	0,046	0,72
6 meses	VAS	3,36 ± 4,49	6,81 ± 5,73	0,046	0,67
	AML	0,30 ± 0,07	0,24 ± 0,08	0,011	0,67
	NI-TBUT	15,53 ± 3,39	11,84 ± 3,24	0,010	1,11

Tabla 12.23: Análisis del tamaño del efecto de las variables significativas del grupo SMILE. AML: altura del menisco lagrimal. NI-TBUT: non-invasive tear break up time.

Tamaño muestral completo.

El tamaño del efecto de la muestra completa se realizó con la d de Cohen al partir de una muestra con mayor número de participantes, 61 pacientes en total (tabla 12.24).

Tamaño completo

		Tratamiento	Placebo	p-valor	d de Cohen
1 mes	AML	0,32 ± 0,09	0,27 ± 0,09	0,014	0,56
	Meibografía	0,68 ± 0,65	1,13 ± 0,73	0,015	0,65
3 meses	OSDI	10,74 ± 9,28	19,21 ± 17,00	0,043	1,23
	AML	0,29 ± 0,07	0,24 ± 0,07	0,004	0,71
	Meibografía	0,65 ± 0,71	1,07 ± 0,59	0,012	0,64
6 meses	AML	0,32 ± 0,08	0,26 ± 0,08	0,018	0,75
	NI-TBUT	14,92 ± 3,11	13,24 ± 3,09	0,039	0,54
	Meibografía	0,77 ± 0,63	1,14 ± 0,64	0,030	0,58

Tabla 12.24: Análisis del tamaño del efecto de las variables significativas del tamaño muestral completo. AML: altura del menisco lagrimal. NI-TBUT: non-invasive tear break up time.

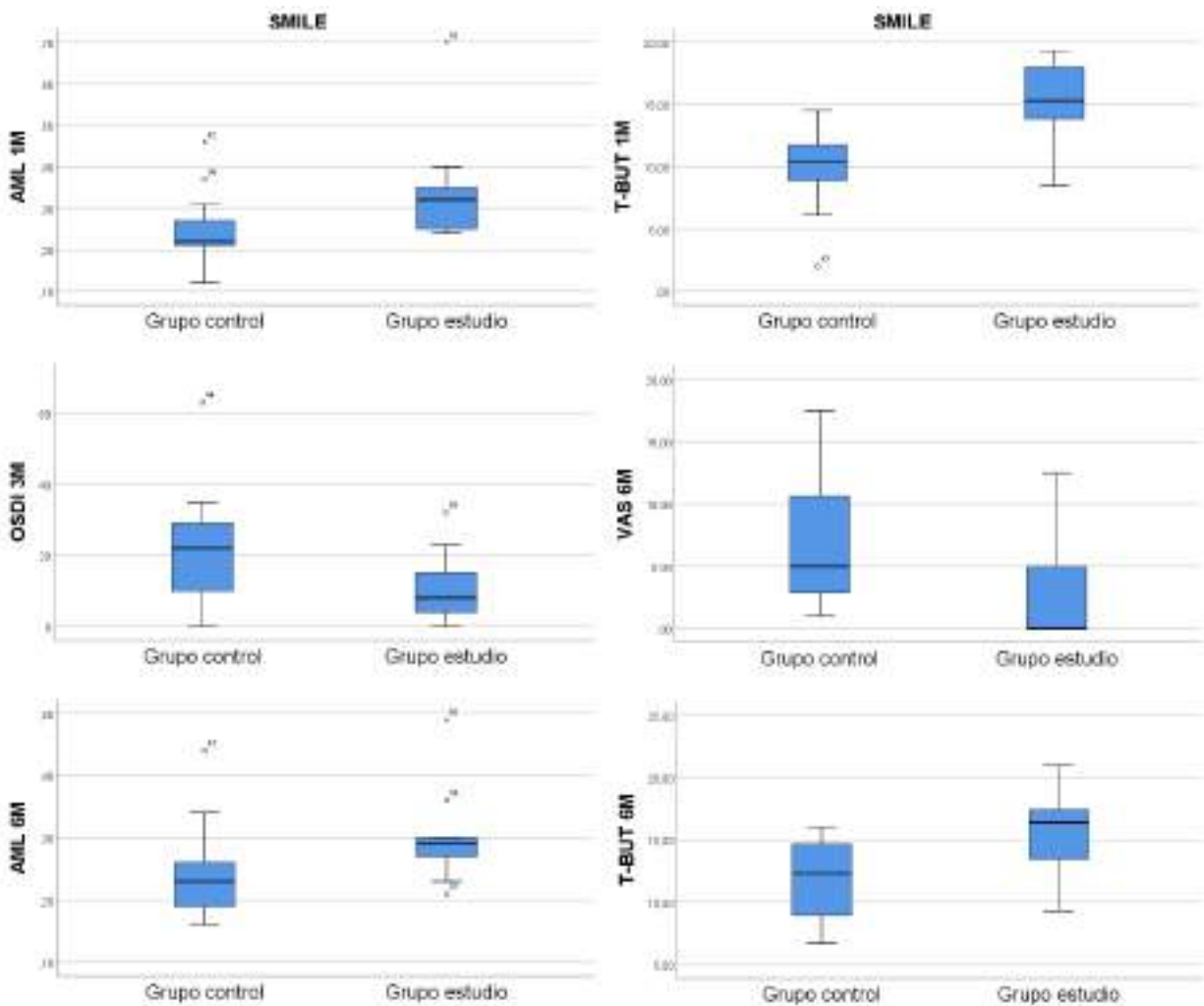


Figura 12.41: Diagrama de cajas de las variables significativas en el grupo SMILE. Se presenta arriba izquierda: AML del primer mes; arriba derecha: NI-TBUT del primer mes; centro izquierda: cuestionario OSDI del tercer mes; centro derecha: escala VAS del sexto mes; abajo izquierda: AML del sexto mes y abajo derecha: NI-TBUT del sexto mes. 1M: primer mes postoperatorio. 3M: tercer mes postoperatorio. 6M: sexto mes postoperatorio.

Al primer mes de seguimiento, se obtuvo significación estadística en la AML y la meibografía ($p = 0,014$ y $0,015$ respectivamente), con tamaños del efecto moderado de $0,56$ y ligeramente grande de $0,65$ respectivamente. En el tercer mes, se encontró significación estadística en el cuestionario OSDI ($p = 0,043$), con un tamaño del efecto muy grande de $1,23$, además, se observaron diferencias significativas en la AML ($p = 0,004$) y la meibografía ($p = 0,012$), con tamaños del efecto de $0,71$ y $0,64$ respectivamente. A los 6 meses de seguimiento, se encontraron p valores significativos en la AML ($p = 0,018$), con un tamaño del efecto grande de $0,75$, en el NI-TBUT ($p = 0,039$), con un tamaño del efecto moderado de $0,54$ y en la meibografía ($p = 0,029$), con un tamaño del efecto moderado de $0,58$.

Las variables cualitativas se representan con barras de error simple (figura 12.42) y las cuantitativas como diagramas de cajas (figura 12.43).

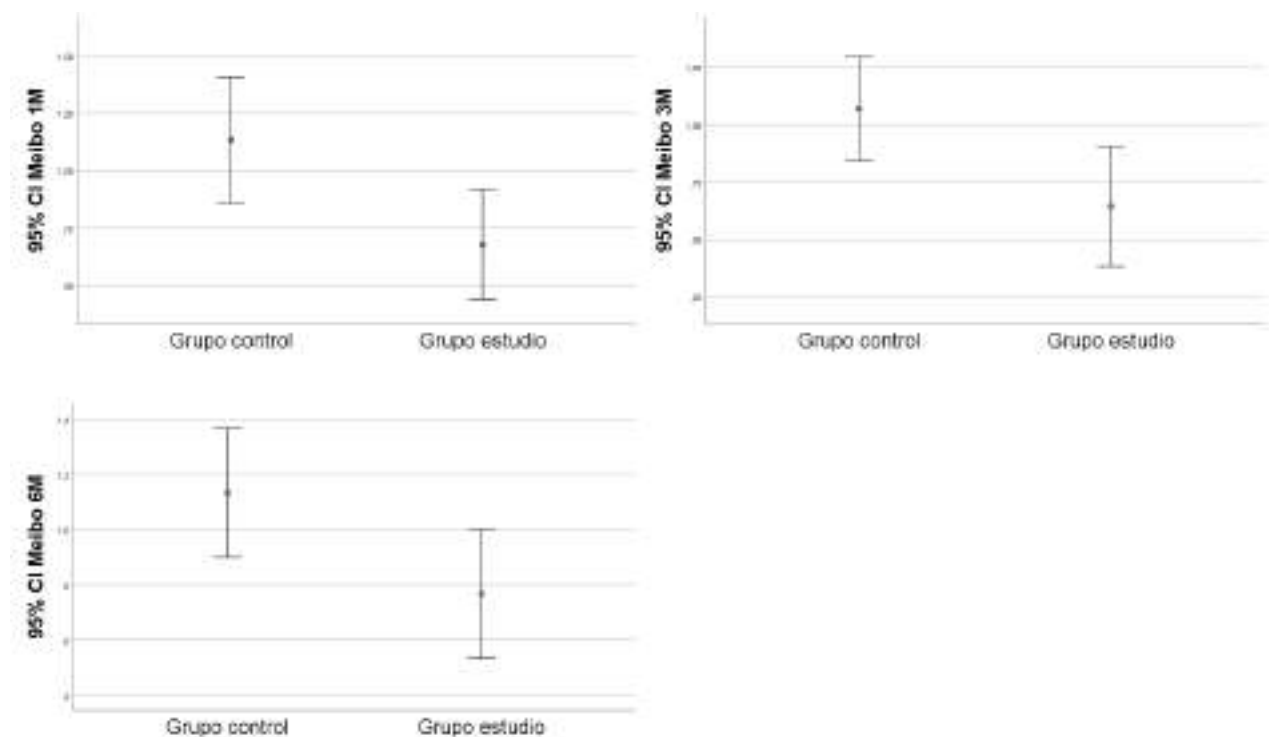


Figura 12.42: Diagrama de barras de error simple de la meibografía del tamaño muestral completo al primer, tercer y sexto mes. 1M: primer mes postoperatorio. 3M: tercer mes postoperatorio. 6M: sexto mes postoperatorio.

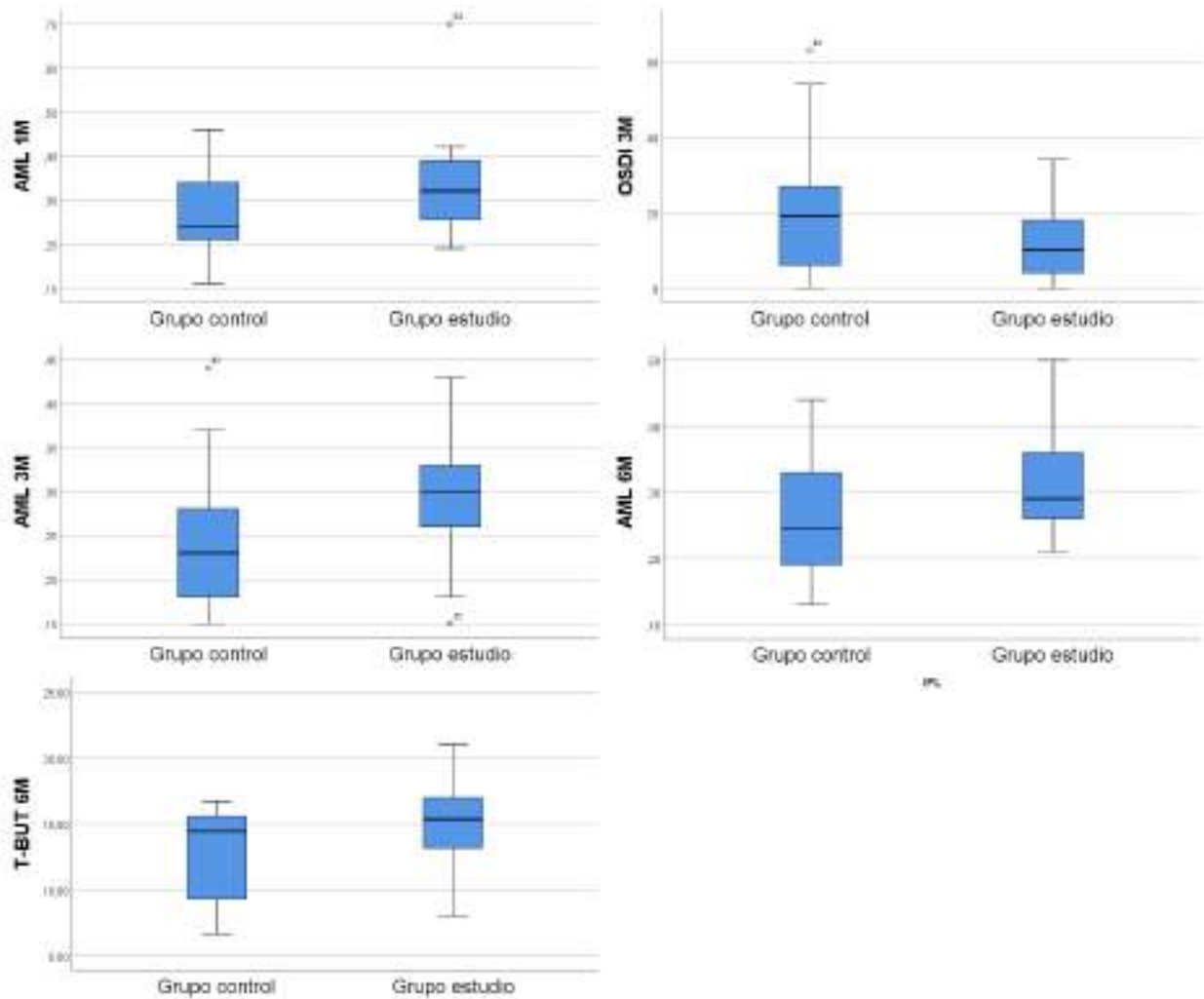


Figura 12.43: Diagrama de cajas de las variables significativas del tamaño muestral completo. Se presenta arriba izquierda AML del primer mes; arriba derecha: cuestionario OSDI del tercer mes; centro izquierda: AML del tercer mes; centro derecha: AML del sexto mes y abajo izquierda: NI-TBUT del sexto mes. 1M: primer mes postoperatorio. 3M: tercer mes postoperatorio. 6M: sexto mes postoperatorio.

12.7. Análisis intragrupo antes y después

En este apartado, se presenta el análisis estadístico de los datos obtenidos en el ensayo clínico para determinar la presencia de cambios en las variables entre el inicio y final del estudio. Para ello se realizó una prueba de hipótesis utilizando el análisis con rangos de Wilcoxon.

Los resultados que se obtuvieron para el grupo FS-LASIK (tabla 12.25) mostraron un empeoramiento significativo en la AML en el grupo control a los 3 meses ($0,25 \pm 0,10$ mm al inicio vs $0,23 \pm 0,07$ mm a los 3 meses; $p = 0,046$) y una mejoría estadísticamente significativa en la AML a los 6 meses en el grupo experimental ($0,27 \pm 0,08$ mm al inicio vs $0,32 \pm 0,08$ mm a los 6 meses; $p = 0,034$).

FS-LASIK				
	Pre vs 3M		Pre vs 6M	
	Cambio (IC95 %)	p-valor	Cambio (IC95 %)	p-valor
VAS				
Estudio	1,68 (-1,47 — 4,83)	0,232	-0,76 (-6,80 — 5,30)	0,910
Control	0,29 (-5,28 — 5,77)	1,000	2,55 (-1,87 — 6,96)	0,308
OSDI				
Estudio	7,39 (-1,83 — 16,60)	0,111	3,82 (-5,09 — 12,54)	0,469
Control	-3,00 (-9,48 — 3,48)	0,776	4,71 (-1,79 — 11,20)	0,219
AML				
Estudio	-0,02 (-0,07 — 0,01)	0,527	-0,05 (-0,08 — -0,02)	0,034*
Control	0,02 (-0,01 — 0,05)	0,046*	-0,01 (-0,05 — 0,02)	0,655
NI-TBUT				
Estudio	-0,59 (-2,67 — 1,49)	0,565	-0,96 (-3,35 — 1,47)	0,252
Control	1,60 (-0,45 — 3,64)	1,000	1,18 (-0,20 — 2,56)	0,577
HO				
Estudio	0,11 (-0,10 — 0,33)	0,157	0,07 (-0,14 — 0,20)	0,564
Control	-0,04 (-0,15 — 0,07)	0,157	-0,08 (-0,20 — 0,03)	0,317
Meibo				
Estudio	0,28 (-0,01 — 0,56)	0,059	0,06 (-0,26 — 0,37)	0,705
Control	0,00 (-0,26 — 0,26)	1,000	-0,06 (-0,40 — 0,28)	0,705

Tabla 12.25: Análisis Wilcoxon antes y después del grupo FS-LASIK. VAS: visual analogue scale. OSDI: ocular surface disease index. AML: altura del menisco lagrimal. NI-TBUT: non-invasive tear break-up time. HO: hiperemia ocular. Meibo: meibografía. Pre vs 3M: diferencia entre el valor basal y los 3 meses postquirúrgicos. Pre vs 6M: diferencia entre el valor basal y los 6 meses postquirúrgicos. Cambio (IC95 %): intervalo de confianza de la diferencia al 95 %. (*): valor estadísticamente significativo.

En el grupo SMILE (tabla 12.26) se observó una mejora en la meibografía a los 6 meses en el grupo experimental ($1,15 \pm 0,90$ al inicio frente a $0,83 \pm 0,72$ a los 6 meses; $p = 0,025$) y un empeoramiento en el grupo control ($0,77 \pm 0,73$ al inicio frente a $1,23 \pm 0,60$ a los 6 meses; $p = 0,014$).

SMILE				
	Pre vs 3M		Pre vs 6M	
	Cambio (IC95 %)	p-valor	Cambio (IC95 %)	p-valor
VAS				
Estudio	3,25 (-2,78 — 9,28)	0,307	3,25 (-2,01 — 8,51)	0,260
Control	-0,85 (-10,71 — 9,38)	0,789	1,61 (-4,04 — 7,63)	0,240
OSDI				
Estudio	2,62 (-2,89 — 8,12)	0,313	2,38 (-2,00 — 6,77)	0,430
Control	-6,85 (-21,81 — 10,65)	0,776	-6,18 (-20,08 — 10,25)	0,219
AML				
Estudio	-0,02 (-0,06 — 0,02)	0,317	-0,03 (-0,07 — 0,01)	0,180
Control	0,01 (-0,01 — 0,05)	0,564	0,03 (-0,01 — 0,06)	1,000
NI-TBUT				
Estudio	0,51 (-2,86 — 3,87)	0,516	0,02 (-2,90 — 3,14)	1,000
Control	0,44 (-2,51 — 3,29)	0,558	1,87 (-0,34 — 4,08)	0,206
HO				
Estudio	0,09 (-0,11 — 0,28)	1,000	0,02 (-0,23 — 0,23)	1,000
Control	-0,06 (-0,24 — 0,02)	1,000	-0,07 (-0,22 — 0,08)	1,000
Meibo				
Estudio	0,31 (-0,15 — 0,76)	0,157	0,32 (0,09 — 0,74)	0,025*
Control	-0,40 (-0,84 — 0,01)	0,059	-0,46 (-0,78 — -0,15)	0,014*

Tabla 12.26: Análisis Wilcoxon antes y después del grupo SMILE. VAS: visual analogue scale. OSDI: ocular surface disease index. AML: altura del menisco lagrimal. NI-TBUT: non-invasive tear break-up time. HO: hiperemia ocular. Meibo: meibografía. Pre vs 3M: diferencia entre el valor basal y los 3 meses postquirúrgicos. Pre vs 6M: diferencia entre el valor basal y los 6 meses postquirúrgicos. Cambio (IC95 %): intervalo de confianza de la diferencia al 95 %. (*): valor estadísticamente significativo.

Finalmente se analizó el antes y después del tamaño muestral completo (tabla 12.27) y a los 3 meses se observó que el grupo tratado con IPL mejoraba significativamente en el cuestionario OSDI ($16,13 \pm 15,77$ al inicio vs $10,74 \pm 9,28$ a los 3 meses; $p = 0,050$), en la AML ($0,27 \pm 0,07$ mm al inicio vs $0,29 \pm 0,07$ mm a los 3 meses; $p = 0,045$) y en la meibografía ($0,94 \pm 0,77$ al inicio vs $0,65 \pm 0,71$ a los 3 meses; $p = 0,020$), así como también se pudo demostrar un empeoramiento a los 3 meses en el grupo control en la AML ($0,26 \pm 0,09$ mm al inicio vs $0,24$

± 0,07 mm a los 3 meses; p = 0,002). A los 6 meses no se observaron diferencias significativas entre el antes y el después.

	Pre vs 3M		Pre vs 6M	
	Cambio (IC95 %)	p-valor	Cambio (IC95 %)	p-valor
VAS				
Estudio	2,34 (-0,58 — 5,25)	0,106	1,00 (-3,04 — 4,91)	0,529
Control	0,12 (-4,96 — 4,76)	0,891	2,91 (-1,07 — 5,54)	0,135
OSDI				
Estudio	5,39 (-0,22 — 10,29)	0,050*	3,28 (-2,02 — 8,34)	0,367
Control	-4,31 (-11,17 — 3,04)	0,296	2,30 (-7,27 — 7,72)	0,474
AML				
Estudio	-0,02 (-0,05 — 0,00)	0,045*	-0,05 (-0,07 — -0,02)	0,112
Control	0,02 (0,00 — 0,04)	0,002*	0,00 (-0,02 — 0,03)	0,571
NI-TBUT				
Estudio	-0,14 (-1,88 — 1,61)	0,799	-0,58 (-2,27 — 1,27)	0,368
Control	1,09 (-0,50 — 2,69)	0,086	1,20 (0,32 — 2,64)	0,061
HO				
Estudio	0,10 (-0,04 — 0,24)	0,386	0,05 (-0,11 — 0,15)	0,965
Control	-0,05 (-0,15 — 0,01)	0,091	-0,09 (-0,16 — 0,01)	0,206
Meibo				
Estudio	0,29 (0,05 — 0,53)	0,020*	0,17 (-0,03 — 0,43)	0,083
Control	-0,17 (-0,40 — 0,06)	0,132	-0,24 (-0,47 — 0,00)	0,052

Tabla 12.27: Análisis Wilcoxon antes y después del tamaño muestral completo. VAS: visual analogue scale. OSDI: ocular surface disease index. AML: altura del menisco lagrimal. NI-TBUT: non-invasive tear break-up time. HO: hiperemia ocular. Meibo: meibografía. Pre vs 3M: diferencia entre el valor basal y los 3 meses postquirúrgicos. Pre vs 6M: diferencia entre el valor basal y los 6 meses postquirúrgicos. Cambio (IC95 %): intervalo de confianza de la diferencia al 95 %. (*): valor estadísticamente significativo.

13 | Resultados del examen mediante lámpara de hendidura

Se realizó una exploración exhaustiva con lámpara de hendidura a cada paciente durante todas las visitas buscando posibles complicaciones derivadas del tratamiento con IPL. No se encontró ningún tipo de complicación a nivel anatómico palpebral, de inflamación intraocular, defectos de transiluminación del iris, daño del cristalino, quemaduras faciales, hipertensión ocular o alteraciones del fondo de ojo. La terapia IPL se demostró como una técnica segura y eficaz para su uso en este tipo de pacientes (Martínez-Hergueta et al., 2022).

Las variables que se analizaron estadísticamente en la lámpara de hendidura fueron el grado de tinción corneal Oxford y el nivel de DGM medido en función de la calidad de la secreción meibomiana. No se observaron diferencias en ninguna de las medidas ni en el grupo FS-LASIK (tabla 13.1) ni en el grupo SMILE (tabla 13.2). Cuando se realizó el análisis de las variables del tamaño muestral completo (tabla 13.3), se observaron diferencias al inicio del estudio en la calidad de la secreción meibomiana con valores para el grupo estudio de $0,35 \pm 0,55$ y para el control de $0,10 \pm 0,30$ (diferencia de medias 0,25; IC95 % 0,03 — 0,48; $p = 0,033$), probablemente debido al azar en el proceso de aleatorización, posteriormente no se obtuvieron diferencias a lo largo del seguimiento. El tamaño del efecto mediante d de Cohen de esta diferencia fue de 0,56, considerado un tamaño moderado-bajo.

Al realizar el análisis de datos antes y después utilizando el test de Wilcoxon, no se observaron cambios significativos ni en la variable Oxford ni en el grado de DGM, tanto después de la cirugía como después de la terapia con IPL.

	Grupo estudio		Grupo control		p-valor		
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media \pm DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Oxford							
<i>Visita 0</i>	0,00 \pm 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 0,00	0,00 \pm 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 0,00	1,000
<i>1 mes</i>	0,06 \pm 0,16	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,03 \pm 0,12	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,586
<i>3 meses</i>	0,17 \pm 0,34	0,00 (0,00 - 0,13)	0,00 - 1,00	0,12 \pm 0,28	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,705
<i>6 meses</i>	0,11 \pm 0,27	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,00 \pm 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 0,00	0,083
DGM							
<i>Visita 0</i>	0,28 \pm 0,46	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 1,00	0,06 \pm 0,24	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,090
<i>1 mes</i>	0,33 \pm 0,57	0,00 (0,00 - 0,63)	0,00 - 2,00	0,27 \pm 0,47	0,00 (0,00 - 0,50)	0,00 - 2,00	0,778
<i>3 meses</i>	0,19 \pm 0,40	0,00 (0,00 - 0,13)	0,00 - 1,00	0,21 \pm 0,50	0,00 (0,00 - 0,25)	0,00 - 2,00	0,982
<i>6 meses</i>	0,19 \pm 0,52	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 2,00	0,06 \pm 0,17	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,606

Tabla 13.1: Análisis descriptivo de la escala Oxford y grado de blefaritis en el grupo FS-LASIK. DGM; disfunción de glándulas de meibomio. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

	Grupo estudio		Grupo control		p-valor		
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media \pm DE		Mediana (RIQ)	Min - max
Oxford							
<i>Visita 0</i>	0,04 \pm 0,14	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,00 \pm 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 0,00	0,317
<i>1 mes</i>	0,08 \pm 0,18	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,19 \pm 0,32	0,00 (0,00 - 0,50)	0,00 - 1,00	0,328
<i>3 meses</i>	0,04 \pm 0,14	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,04 \pm 0,14	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,954
<i>6 meses</i>	0,08 \pm 0,19	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,04 \pm 0,14	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,547
DGM							
<i>Visita 0</i>	0,46 \pm 0,66	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,15 \pm 0,38	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,174
<i>1 mes</i>	0,35 \pm 0,47	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 1,00	0,46 \pm 0,56	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,601
<i>3 meses</i>	0,35 \pm 0,43	0,00 (0,00 - 0,75)	0,00 - 1,00	0,17 \pm 0,33	0,00 (0,00 - 0,38)	0,00 - 1,00	0,251
<i>6 meses</i>	0,23 \pm 0,48	0,00 (0,00 - 0,25)	0,00 - 2,00	0,12 \pm 0,22	0,00 (0,00 - 0,25)	0,00 - 1,00	0,834

Tabla 13.2: Análisis descriptivo de la escala Oxford y grado de blefaritis en el grupo SMILE. DGM; disfunción de glándulas de meibomio. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

	Grupo estudio			Grupo control			p-valor
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Min - max	
Oxford							
<i>Visita 0</i>	0,02 ± 0,09	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,00 ± 0,00	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 0,00	0,325
<i>1 mes</i>	0,06 ± 0,17	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,10 ± 0,24	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,647
<i>3 meses</i>	0,11 ± 0,28	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,09 ± 0,23	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,775
<i>6 meses</i>	0,10 ± 0,24	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,02 ± 0,09	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,094
DGM							
<i>Visita 0</i>	0,02 ± 0,09	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,10 ± 0,30	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,033*
<i>1 mes</i>	0,06 ± 0,17	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,09 ± 0,23	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 - 2,00	0,886
<i>3 meses</i>	0,11 ± 0,28	0,00 (0,00 - 0,50)	0,00 - 1,00	0,19 ± 0,43	0,00 (0,00 - 0,25)	0,00 - 2,00	0,406
<i>6 meses</i>	0,10 ± 0,24	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 2,00	0,08 ± 0,19	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 - 1,00	0,628

Tabla 13.3: Análisis descriptivo de la escala Oxford y grado de blefaritis del tamaño muestral completo. DGM; disfunción de glándulas de meibomio. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico

14 | Resultados topográficos y aberrométricos

Para el análisis de las variables topográficas (K1, K2, Km, CCT y thinnest point) y aberrométricas (Coma, coma-like, spherical, spherical-like, total HOA y PSF), se excluyeron de los grupos los ojos hipermetrópicos, así como aquellos ojos con un objetivo refractivo visual final miópico. Se incluyeron un total de 48 ojos (27 en el grupo estudio y 21 en el grupo control), de los cuales 23 pertenecían al grupo de FS-LASIK (15 en el grupo estudio y 8 en el grupo control) y 25 pertenecían al grupo SMILE (12 en el grupo estudio y 13 en el grupo control) (figura 14.1).

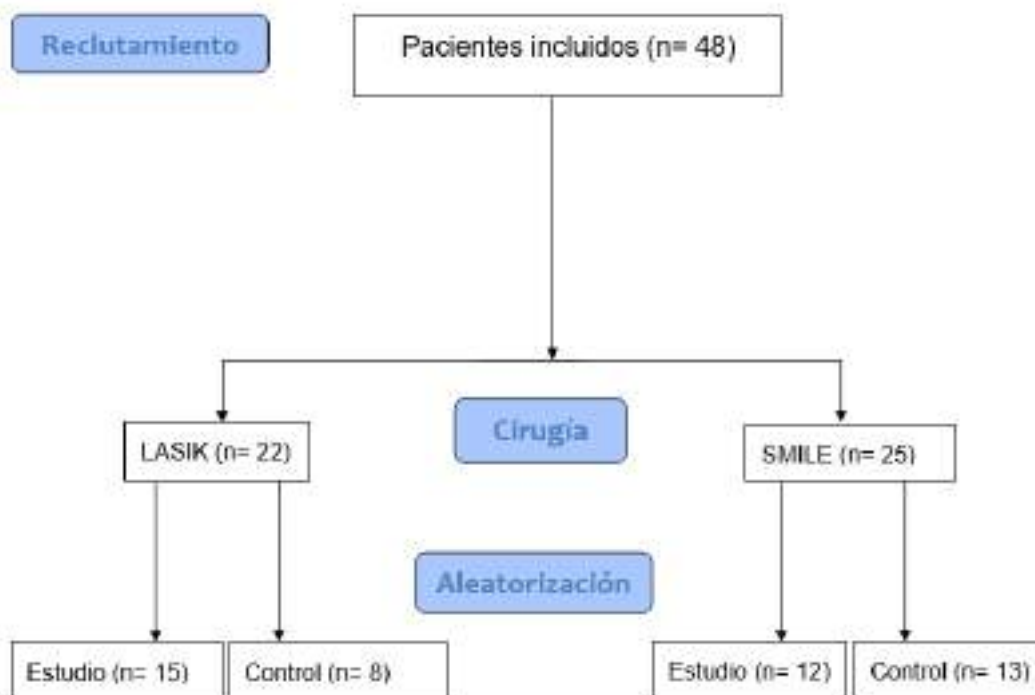


Figura 14.1: Pacientes incluidos en el estudio y aleatorización de grupos.

14.1. Topografía corneal

FS-LASIK

FS-LASIK	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
K1			
Visita 0	43,31 ± 1,86	43,28 ± 1,28	0,891
1 mes	41,18 ± 2,27	41,82 ± 1,27	0,585
3 meses	41,23 ± 2,31	42,10 ± 1,36	0,413
6 meses	41,21 ± 2,32	41,98 ± 1,32	0,633
K2			
Visita 0	44,53 ± 1,70	44,72 ± 1,85	1,000
1 mes	42,02 ± 2,48	42,64 ± 1,23	0,562
3 meses	42,07 ± 2,47	42,75 ± 1,24	0,495
6 meses	41,21 ± 2,32	41,98 ± 1,24	0,495
Km			
Visita 0	43,91 ± 1,71	43,98 ± 1,70	0,838
1 mes	41,60 ± 2,37	42,22 ± 1,21	0,539
3 meses	41,65 ± 2,38	42,42 ± 1,28	0,495
6 meses	41,62 ± 2,38	42,34 ± 1,25	0,495
CCT			
Visita 0	551,57 ± 24,58	536,38 ± 14,22	0,338
1 mes	495,86 ± 26,71	496,63 ± 34,90	0,891
3 meses	498,21 ± 27,36	495,38 ± 28,94	0,891
6 meses	498,28 ± 26,16	495,12 ± 26,75	0,864
Thinnest point			
Visita 0	548,64 ± 24,31	533,75 ± 13,48	0,305
1 mes	492,86 ± 26,74	490,13 ± 29,38	1,000
3 meses	495,93 ± 27,74	492,38 ± 27,30	0,758
6 meses	495,21 ± 26,64	492,25 ± 25,53	0,707

Tabla 14.1: Análisis descriptivo de las variables topográficas en el grupo FS-LASIK. K1: queratometría plana. K2: queratometría curva. Km: queratometría media. CCT: central corneal thickness. DE: desviación estándar.

En el análisis realizado de las variables topográficas en el grupo FS-LASIK (tabla 14.1) no se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros en ningún punto del seguimiento. La Km inicial en el grupo estudio fue de $43,91 \pm 1,71$ dioptrías (D) y en el grupo placebo de $43,98 \pm 1,70$ D ($p = 0,838$). Se observa un aumento no significativo ($p > 0,050$) en el

espesor corneal central en el grupo IPL tras la cirugía durante el seguimiento.

En la figura 14.2 observamos mejor estas diferencias en la media del espesor corneal central. Vemos que en el grupo control obtuvimos rangos intercuartílicos amplios que se solapan con los del grupo estudio, y a pesar de que las medias del espesor corneal presentan resultados bastante similares entre grupos, si comparamos las medianas, si existe una tendencia hacia un mayor espesor corneal en los pacientes que recibieron tratamiento. Estas medidas no obtuvieron correlación con las variables objetivas del K5M.

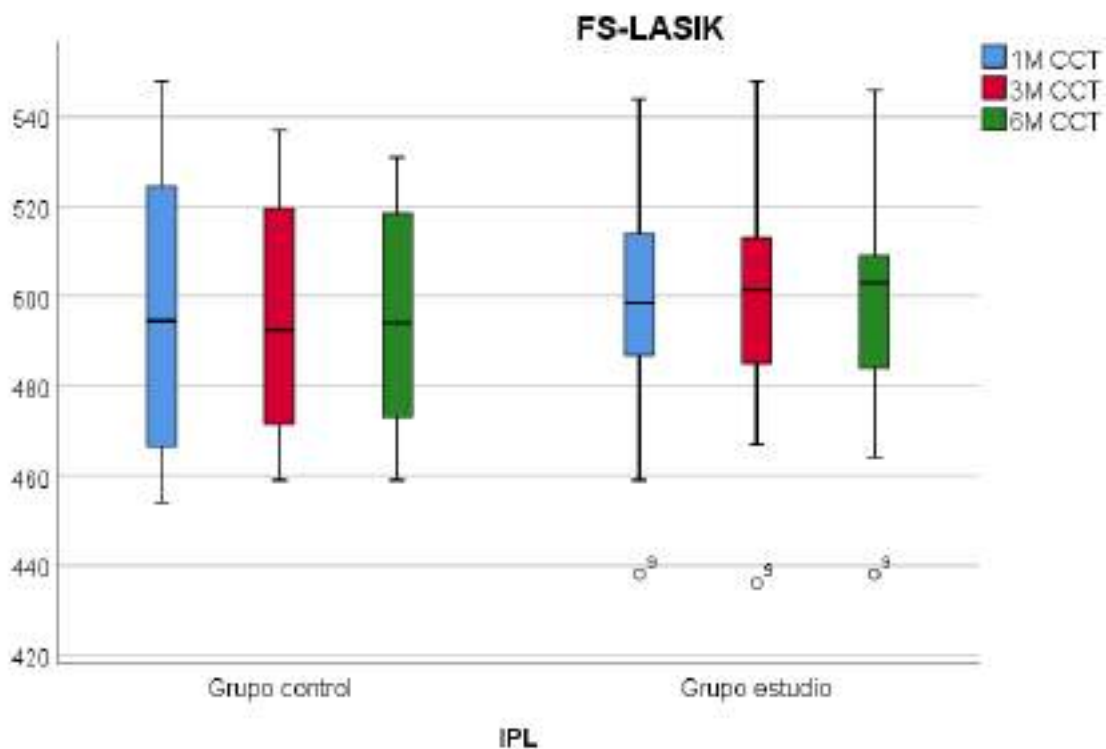


Figura 14.2: Diagrama de cajas de la evolución del CCT en el grupo FS-LASIK. CCT: central corneal thickness. 1M: primer mes postoperatorio. 3M: tercer mes postoperatorio. 6M: sexto mes postoperatorio.

SMILE

El análisis de las variables topográficas en el grupo SMILE (tabla 14.2) obtuvo unos resultados similares a los del grupo FS-LASIK. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables en ningún momento del seguimiento. La Km inicial en el grupo es-

tudio fue de $44,27 \pm 1,61$ D y en el grupo control de $44,20 \pm 1,56$ D ($p = 0,870$). Vuelve a destacar la variación en el CCT en los meses postoperatorios del estudio frente al placebo, no observándose correlación con las variables del K5M.

SMILE	Grupo estudio Media \pm DE	Grupo control Media \pm DE	p-valor
K1			
Visita 0	43,86 \pm 1,84	43,86 \pm 1,59	0,913
1 mes	39,85 \pm 1,95	38,95 \pm 1,62	0,327
3 meses	39,83 \pm 2,02	39,11 \pm 1,53	0,424
6 meses	39,83 \pm 1,92	38,89 \pm 1,80	0,248
K2			
Visita 0	44,68 \pm 1,62	44,56 \pm 1,57	0,744
1 mes	40,58 \pm 1,98	39,67 \pm 1,74	0,242
3 meses	40,60 \pm 2,00	39,84 \pm 1,68	0,406
6 meses	40,62 \pm 1,95	42,03 \pm 2,47	0,258
Km			
Visita 0	44,27 \pm 1,61	44,20 \pm 1,56	0,870
1 mes	40,21 \pm 1,95	41,59 \pm 2,37	0,201
3 meses	41,21 \pm 2,00	39,47 \pm 1,61	0,372
6 meses	40,22 \pm 1,93	29,25 \pm 1,81	0,248
CCT			
Visita 0	560,00 \pm 39,66	562,00 \pm 20,57	0,978
1 mes	463,25 \pm 32,32	448,85 \pm 23,99	0,384
3 meses	465,67 \pm 33,26	449,55 \pm 22,54	0,218
6 meses	464,67 \pm 32,75	448,42 \pm 27,49	0,204
Thinnest point			
Visita 0	557,83 \pm 45,22	559,92 \pm 21,04	0,806
1 mes	461,50 \pm 32,62	447,38 \pm 23,59	0,341
3 meses	464,08 \pm 33,41	495,93 \pm 27,74	0,186
6 meses	462,83 \pm 32,14	495,21 \pm 26,64	0,204

Tabla 14.2: Análisis descriptivo de las variables topográficas en el grupo SMILE. K1: queratometría plana. K2: queratometría curva. Km: queratometría media. CCT: central corneal thickness. DE: desviación estándar.

En el diagrama de cajas del espesor corneal central (figura 14.3) se observan rangos intercuartílicos amplios para el grupo de estudio, lo cual indica una variabilidad considerable en los datos. Sin embargo, a lo largo del seguimiento, se puede notar que las medianas del espesor corneal central en el grupo de estudio son consistentemente superiores a las del grupo de control.

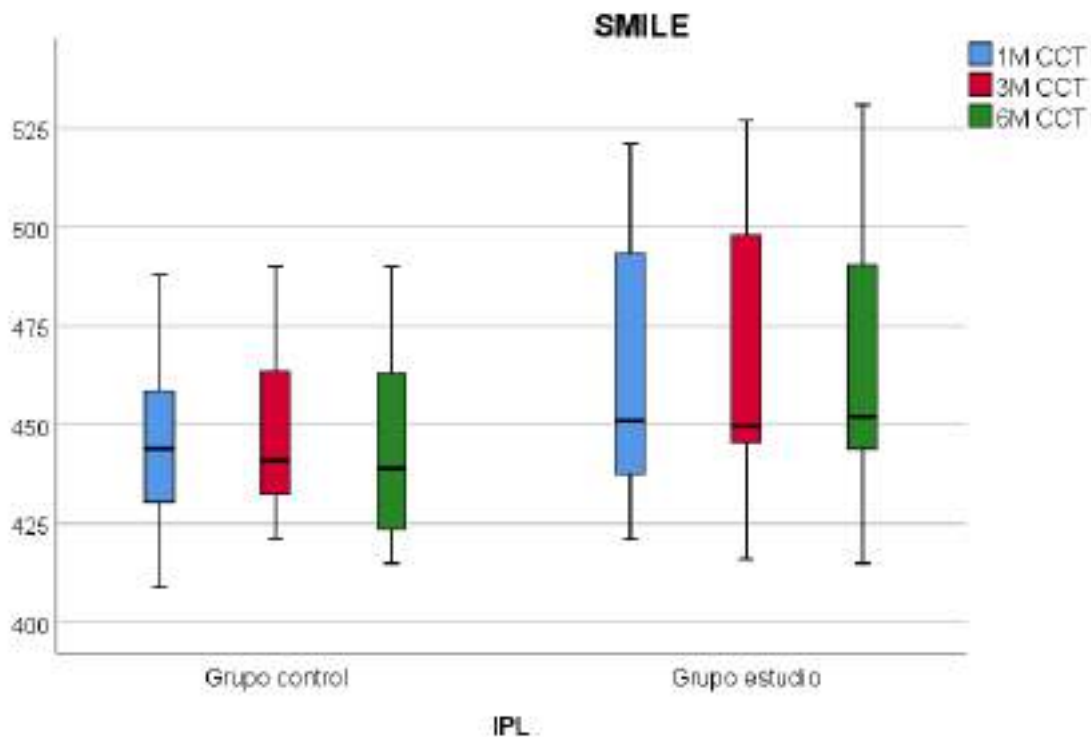


Figura 14.3: Diagrama de cajas de la evolución del CCT en el grupo SMILE. CCT: central corneal thickness. 1M: primer mes postoperatorio. 3M: tercer mes postoperatorio. 6M: sexto mes postoperatorio.

Tamaño muestral completo

Finalmente, se analizaron las variables topográficas de la muestra global (tabla 14.3) y los resultados concuerdan con los anteriores. No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables en ninguno de los puntos de seguimiento. La Km media inicial en el grupo estudio fue de $44,08 \pm 1,65$ D y en el grupo control de $44,12 \pm 1,54$ D ($p = 0,872$). Volvemos a observar diferencias no estadísticamente significativas en el grosor corneal central durante el postoperatorio entre el grupo estudio y el grupo control. Estas medidas no obtuvieron correlación con las variables objetivas del K5M.

	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
K1			
<i>Visita 0</i>	43,57 ± 1,75	43,64 ± 1,51	0,748
<i>1 mes</i>	40,57 ± 2,20	40,05 ± 2,04	0,528
<i>3 meses</i>	40,59 ± 2,25	40,37 ± 2,08	0,800
<i>6 meses</i>	40,57 ± 2,22	40,12 ± 2,22	0,520
K2			
<i>Visita 0</i>	44,60 ± 1,63	44,62 ± 1,64	0,889
<i>1 mes</i>	41,35 ± 2,34	40,80 ± 2,13	0,467
<i>3 meses</i>	41,39 ± 2,34	41,07 ± 2,08	0,722
<i>6 meses</i>	41,38 ± 2,31	40,85 ± 2,22	0,535
Km			
<i>Visita 0</i>	44,08 ± 1,65	44,12 ± 1,54	0,872
<i>1 mes</i>	40,96 ± 2,26	40,42 ± 2,07	0,435
<i>3 meses</i>	40,98 ± 2,29	40,71 ± 2,08	0,739
<i>6 meses</i>	40,97 ± 2,26	40,48 ± 2,21	0,550
CCT			
<i>Visita 0</i>	555,46 ± 32,01	552,24 ± 22,08	0,906
<i>1 mes</i>	480,81 ± 33,25	467,05 ± 36,56	0,207
<i>3 meses</i>	483,19 ± 33,91	468,84 ± 33,89	0,171
<i>6 meses</i>	482,77 ± 33,46	467,10 ± 35,39	0,143
Thinnest point			
<i>Visita 0</i>	552,88 ± 35,06	549,95 ± 22,34	0,915
<i>1 mes</i>	478,38 ± 33,08	463,67 ± 32,99	0,178
<i>3 meses</i>	481,23 ± 33,97	466,47 ± 32,99	0,141
<i>6 meses</i>	480,27 ± 33,09	465,40 ± 34,38	0,138

Tabla 14.3: Análisis descriptivo de las variables topográficas del tamaño muestral completo. K1: queratometría plana. K2: queratometría curva. Km: queratometría media. CCT: central corneal thickness. DE: desviación estándar.

Al analizar la figura 14.4, podemos observar que los rangos intercuartílicos para ambos grupos se solapan, siendo bastante amplios los del grupo estudio, es por ello que no se observan diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, continua esa pequeña tendencia superior del espesor corneal del grupo experimental sobre el control que se refleja al observar la mediana marcada en la gráfica.

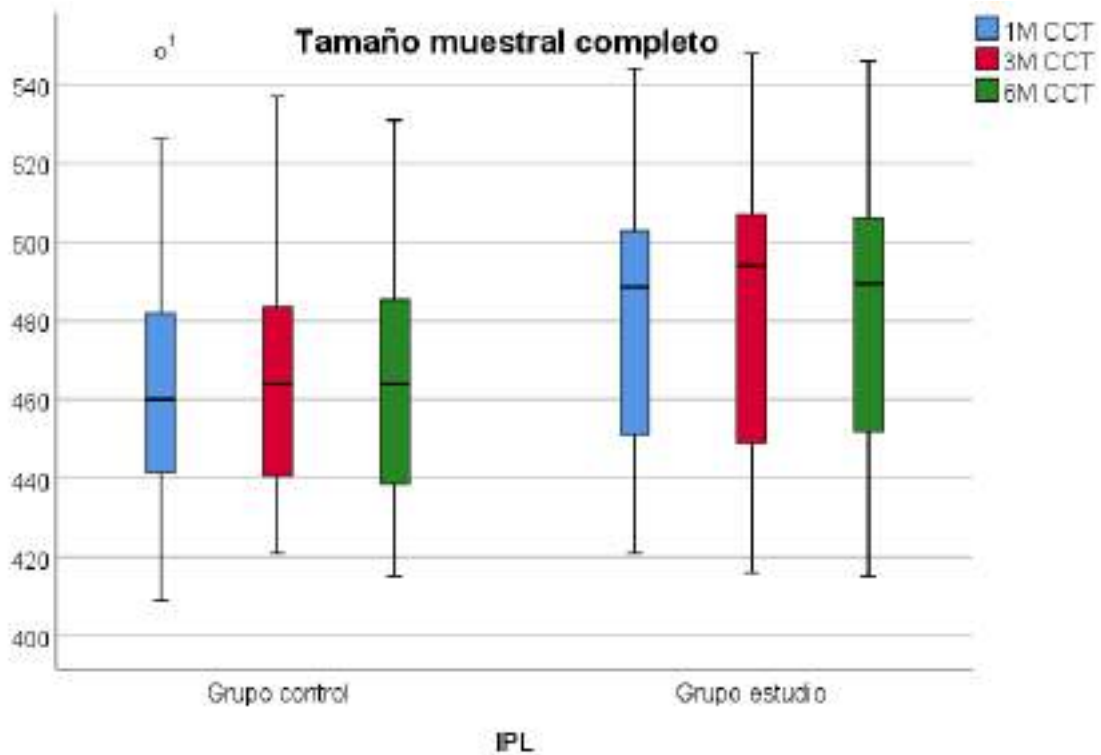


Figura 14.4: Diagrama de cajas de la evolución del CCT en el tamaño muestral completo. CCT: central corneal thickness. 1M: primer mes postoperatorio. 3M: tercer mes postoperatorio. 6M: sexto mes postoperatorio.

14.2. Aberrometría corneal y ocular

FS-LASIK

Del análisis de las medidas aberrométricas en el grupo FS-LASIK (tabla 14.4) no se obtuvo ningún tipo de diferencia significativa en ninguna de las variables. La media del coma inicial en el grupo estudio fue de $0,29 \pm 0,29$ micras (μm) y en el grupo control de $0,27 \pm 0,13$ μm ($p = 0,811$). La media inicial de la aberración esférica en el grupo estudio fue de $0,28 \pm 0,19$ μm y en el grupo control de $0,30 \pm 0,06$ μm ($p = 0,608$) y finalmente la aberración total inicial en el grupo estudio fue de $1,15 \pm 0,82$ μm y en el grupo placebo de $1,36 \pm 0,64$ μm ($p = 0,274$).

FS-LASIK	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
Coma			
<i>Visita 0</i>	0,29 ± 0,20	0,27 ± 0,13	0,811
<i>1 mes</i>	0,30 ± 0,16	0,32 ± 0,13	0,758
<i>3 meses</i>	0,35 ± 0,19	0,34 ± 0,10	0,811
<i>6 meses</i>	0,31 ± 0,13	0,32 ± 0,16	0,918
Coma-like			
<i>Visita 0</i>	0,34 ± 0,19	0,35 ± 0,11	0,655
<i>1 mes</i>	0,37 ± 0,14	0,38 ± 0,11	0,946
<i>3 meses</i>	0,38 ± 0,13	0,49 ± 0,11	0,864
<i>6 meses</i>	0,42 ± 0,18	0,35 ± 0,15	0,374
Spherical			
<i>Visita 0</i>	0,28 ± 0,08	0,30 ± 0,06	0,608
<i>1 mes</i>	0,31 ± 0,16	0,28 ± 0,04	0,172
<i>3 meses</i>	0,29 ± 0,15	0,28 ± 0,08	0,412
<i>6 meses</i>	0,30 ± 0,17	0,28 ± 0,07	0,338
Spherical-like			
<i>Visita 0</i>	0,30 ± 0,07	0,33 ± 0,07	0,494
<i>1 mes</i>	0,38 ± 0,10	0,33 ± 0,04	0,132
<i>3 meses</i>	0,36 ± 0,10	0,35 ± 0,07	0,681
<i>6 meses</i>	0,38 ± 0,09	0,34 ± 0,09	0,561
Total HOA			
<i>Visita 0</i>	1,15 ± 0,82	1,36 ± 0,64	0,274
<i>1 mes</i>	0,80 ± 0,29	0,75 ± 0,26	0,707
<i>3 meses</i>	0,85 ± 0,32	0,73 ± 0,17	0,306
<i>6 meses</i>	0,84 ± 0,29	0,73 ± 0,23	0,306

Tabla 14.4: Análisis descriptivo de las variables aberrométricas corneales en micras del grupo FS-LASIK. DE: desviación estándar. HOA: high order aberration.

En cuanto a la función de dispersión de punto (PSF) (tabla 14.5), no se observaron diferencias entre grupo. La media inicial en el grupo estudio fue de $0,270 \pm 0,124$ y en el control de $0,247 \pm 0,111$ ($p = 1,000$). Destaca principalmente un aumento no significativo de la PSF en el grupo estudio durante todo el seguimiento respecto al grupo control obteniendo al sexto mes valores de $0,254 \pm 0,133$ y $0,197 \pm 0,034$ ($p = 0,772$) respectivamente, sin correlación alguna con las variables objetivas del K5M.

En la figura 14.5, podemos observar con mayor detalle las diferencias observadas en el sexto mes. Se aprecia una diferencia de medias entre los grupos, aunque las medianas son similares. Esta diferencia en la media puede explicarse debido a que el grupo de estudio presenta

un rango intercuartílico más amplio, con un rango de valores más extenso en comparación con el grupo de control.

FS-LASIK	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
PSF			
<i>Visita 0</i>	0,270 ± 0,124	0,247 ± 0,111	1,000
<i>1 mes</i>	0,256 ± 0,118	0,233 ± 0,077	1,000
<i>3 meses</i>	0,295 ± 0,135	0,289 ± 0,090	0,864
<i>6 meses</i>	0,254 ± 0,133	0,197 ± 0,034	0,772

Tabla 14.5: Análisis descriptivo de las variables aberrométricas oculares del grupo FS-LASIK. DE: desviación estándar. PSF: función de dispersión de punto.

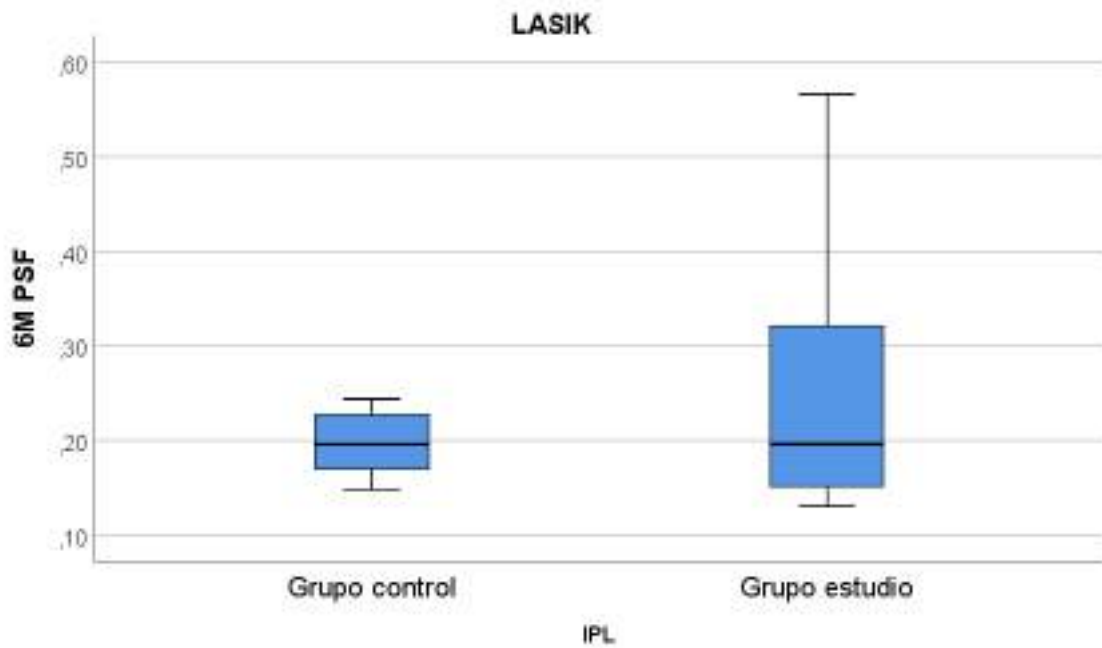


Figura 14.5: Diagrama de cajas de la PSF al sexto mes del grupo FS-LASIK. PSF: función de dispersión de punto. 6M: sexto mes postoperatorio.

SMILE

SMILE	Grupo estudio Media \pm DE	Grupo control Media \pm DE	p-valor
Coma			
<i>Visita 0</i>	0,30 \pm 0,14	0,22 \pm 0,11	0,165
<i>1 mes</i>	0,42 \pm 0,22	0,22 \pm 0,13	0,014*
<i>3 meses</i>	0,35 \pm 0,16	0,33 \pm 0,20	0,518
<i>6 meses</i>	0,43 \pm 0,16	0,34 \pm 0,18	0,165
Coma-like			
<i>Visita 0</i>	0,35 \pm 0,11	0,26 \pm 0,12	0,060
<i>1 mes</i>	0,48 \pm 0,16	0,32 \pm 0,14	0,012*
<i>3 meses</i>	0,42 \pm 0,15	0,42 \pm 0,19	0,668
<i>6 meses</i>	0,48 \pm 0,16	0,46 \pm 0,17	0,575
Spherical			
<i>Visita 0</i>	0,29 \pm 0,05	0,29 \pm 0,05	0,891
<i>1 mes</i>	0,32 \pm 0,10	0,33 \pm 0,19	0,703
<i>3 meses</i>	0,29 \pm 0,13	0,42 \pm 0,13	0,060
<i>6 meses</i>	0,34 \pm 0,12	0,41 \pm 0,13	0,272
Spherical-like			
<i>Visita 0</i>	0,32 \pm 0,05	0,31 \pm 0,06	0,703
<i>1 mes</i>	0,37 \pm 0,10	0,38 \pm 0,17	0,586
<i>3 meses</i>	0,34 \pm 0,10	0,45 \pm 0,14	0,092
<i>6 meses</i>	0,37 \pm 0,12	0,48 \pm 0,14	0,129
Total HOA			
<i>Visita 0</i>	0,81 \pm 0,30	0,80 \pm 0,31	0,978
<i>1 mes</i>	0,86 \pm 0,22	0,73 \pm 0,31	0,301
<i>3 meses</i>	0,78 \pm 0,22	0,93 \pm 0,23	0,049*
<i>6 meses</i>	0,85 \pm 0,21	0,88 \pm 0,21	0,853

Tabla 14.6: Análisis descriptivo de las variables aberrométricas corneales en micras del grupo SMILE. DE: desviación estándar. HOA: high order aberration. (*): valor estadísticamente significativo.

Para el grupo SMILE obtuvimos los siguientes datos del análisis aberrométrico (tabla 14.6). La media inicial del coma fue de $0,30 \pm 0,14 \mu\text{m}$ para el grupo tratado con IPL y de $0,22 \pm 0,11 \mu\text{m}$ para el grupo placebo ($p = 0,165$). Se observaron diferencias significativas en el coma y coma-like durante el primer mes postoperatorio obteniendo resultados para el coma de $0,42 \pm 0,22 \mu\text{m}$ en el grupo estudio y de $0,22 \pm 0,13 \mu\text{m}$ en el placebo (diferencia de medias 0,20; IC95 % 0,05 — 0,35; $p = 0,014$), con un tamaño del efecto g de Hedges de 1,12 conside-

rado muy grande. También se obtuvieron diferencias en el coma-like de $0,48 \pm 0,16 \mu\text{m}$ en el grupo estudio y $0,32 \pm 0,14 \mu\text{m}$ en el placebo (diferencia de medias 0,17; IC95 % 0,04 — 0,29; $p = 0,012$) con una g de Hedges de 1,07.

La aberración esférica se mantuvo estable sin diferencias significativas. La media inicial en el grupo experimental y placebo fue de $0,29 \pm 0,05 \mu\text{m}$ en ambos ($p = 0,891$).

En cuanto a las aberraciones totales, los resultados iniciales fueron de una media de $0,81 \pm 0,39 \mu\text{m}$ en el grupo tratamiento y de $0,80 \pm 0,31 \mu\text{m}$ en el grupo control. Se observaron diferencias estadísticamente significativas el tercer mes postquirúrgico con datos de $0,78 \pm 0,22 \mu\text{m}$ en el grupo estudio y $0,93 \pm 0,23 \mu\text{m}$ en el grupo control (diferencia de medias -0,16; IC95 % -0,36 — 0,04; $p = 0,049$) con una g de Hedges de 0,66 considerada moderada.

SMILE	Grupo estudio Media \pm DE	Grupo control Media \pm DE	p-valor
PSF			
<i>Visita 0</i>	$0,273 \pm 0,091$	$0,281 \pm 0,124$	1,000
<i>1 mes</i>	$0,236 \pm 0,069$	$0,220 \pm 0,070$	0,430
<i>3 meses</i>	$0,250 \pm 0,084$	$0,224 \pm 0,092$	0,356
<i>6 meses</i>	$0,250 \pm 0,074$	$0,231 \pm 0,075$	0,429

Tabla 14.7: Análisis descriptivo de las variables aberrométricas oculares del grupo SMILE. DE: desviación estándar. PSF: función de dispersión de punto.

La PSF obtenida para el grupo SMILE (tabla 14.7) fue similar en todo momento en ambos brazos de estudio. La media inicial en el grupo experimental fue de $0,273 \pm 0,091$ y en el control de $0,281 \pm 0,124$ ($p = 1,000$). Volvemos a observar una tendencia hacia una PSF superior en el grupo estudio con disminución progresiva del valor p en cada visita llegando a cifras al sexto mes de seguimiento para el grupo estudio y control de $0,250 \pm 0,074$ y $0,231 \pm 0,075$ respectivamente ($p = 0,429$), sin correlación alguna con las variables objetivas del K5M.

De nuevo la figura 14.6 nos vuelve a mostrar estos cambios del sexto mes, en donde el grupo estudio presenta un amplio rango intercuartílico solapado con el grupo control con un rango de valores amplios donde destaca un ligero aumento de la mediana del grupo estudio respecto al control.

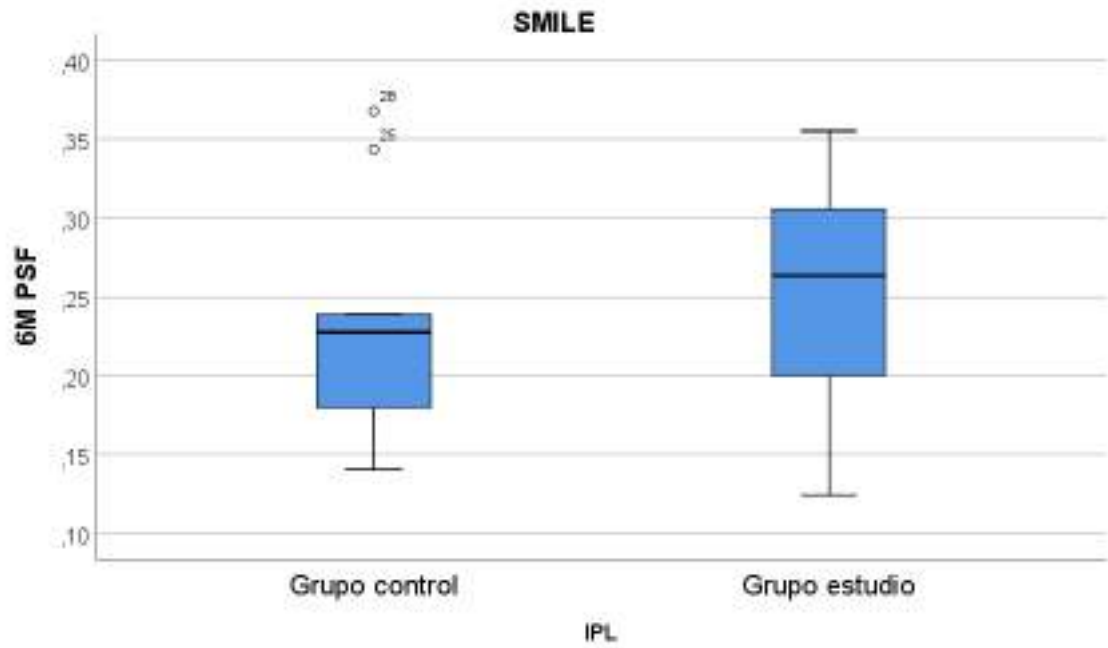


Figura 14.6: Diagrama de cajas de la PSF al sexto mes del grupo SMILE. PSF: función de dispersión de punto. 6M: sexto mes postoperatorio

Tamaño muestral completo

	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
Coma			
<i>Visita 0</i>	0,29 ± 0,17	0,24 ± 0,12	0,363
<i>1 mes</i>	0,36 ± 0,19	0,26 ± 0,14	0,066
<i>3 meses</i>	0,35 ± 0,17	0,34 ± 0,16	0,637
<i>6 meses</i>	0,37 ± 0,15	0,33 ± 0,17	0,313
Coma-like			
<i>Visita 0</i>	0,35 ± 0,15	0,30 ± 0,12	0,265
<i>1 mes</i>	0,42 ± 0,16	0,34 ± 0,13	0,053
<i>3 meses</i>	0,40 ± 0,14	0,41 ± 0,15	0,867
<i>6 meses</i>	0,45 ± 0,17	0,42 ± 0,17	0,424
Spherical			
<i>Visita 0</i>	0,28 ± 0,07	0,29 ± 0,05	0,822
<i>1 mes</i>	0,31 ± 0,13	0,31 ± 0,15	0,676
<i>3 meses</i>	0,29 ± 0,14	0,36 ± 0,13	0,334
<i>6 meses</i>	0,31 ± 0,15	0,36 ± 0,13	0,722
Spherical-like			
<i>Visita 0</i>	0,31 ± 0,06	0,32 ± 0,06	0,847
<i>1 mes</i>	0,37 ± 0,10	0,36 ± 0,14	0,585
<i>3 meses</i>	0,35 ± 0,10	0,41 ± 0,12	0,298
<i>6 meses</i>	0,37 ± 0,10	0,42 ± 0,13	0,416
Total HOA			
<i>Visita 0</i>	0,99 ± 0,65	1,01 ± 0,53	0,716
<i>1 mes</i>	0,83 ± 0,26	0,74 ± 0,29	0,314
<i>3 meses</i>	0,82 ± 0,28	0,85 ± 0,23	0,621
<i>6 meses</i>	0,85 ± 0,25	0,82 ± 0,22	0,462

Tabla 14.8: Análisis descriptivo de las variables aberrométricas corneales del tamaño muestral completo. DE: desviación estándar. HOA: high order aberration.

Se realizó un análisis similar de las variables aberrométricas para el tamaño muestral total (tabla 14.8). No se observó ningún dato de significación estadística en ningún punto del tiempo. La media inicial en el coma fue de $0,29 \pm 0,17 \mu\text{m}$ en el grupo estudio y de $0,24 \pm 0,12 \mu\text{m}$ en el grupo control ($p = 0,363$). La media inicial de la aberración esférica fue de $0,28 \pm 0,07 \mu\text{m}$ en el grupo estudio y de $0,29 \pm 0,05 \mu\text{m}$ en el placebo ($p = 0,822$). Por último, la media inicial del total de aberraciones fue de $0,99 \pm 0,65 \mu\text{m}$ en el grupo estudio y de $1,01 \pm 0,53 \mu\text{m}$ en el grupo control ($p = 0,716$).

	Grupo estudio Media ± DE	Grupo control Media ± DE	p-valor
PSF			
<i>Visita 0</i>	0,271 ± 0,108	0,268 ± 0,118	0,983
<i>1 mes</i>	0,247 ± 0,097	0,225 ± 0,071	0,630
<i>3 meses</i>	0,274 ± 0,115	0,253 ± 0,094	0,702
<i>6 meses</i>	0,252 ± 0,107	0,216 ± 0,061	0,350

Tabla 14.9: Análisis descriptivo de las variables aberrométricas oculares del tamaño muestral completo. DE: desviación estándar. PSF: función de dispersión de punto.

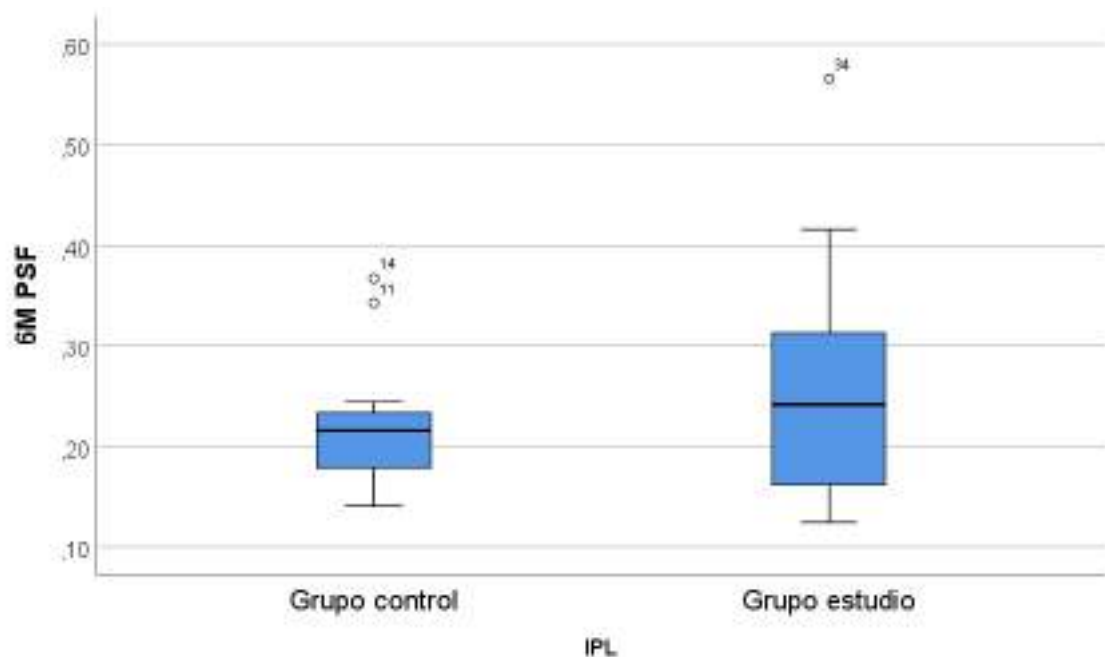


Figura 14.7: Diagrama de cajas de la PSF al sexto mes del tamaño muestral completo. PSF: función de dispersión de punto. 6M: sexto mes postoperatorio

La PSF analizada en todo el tamaño muestral (tabla 14.9) no mostró cambios entre grupos. La media inicial fue de $0,271 \pm 0,108$ y $0,268 \pm 0,118$ para el grupo estudio y control ($p = 0,983$). Se repite esa tendencia superior en el grupo estudio con disminución del p-valor en las visitas sucesivas. La media final a los 6 meses fue de $0,252 \pm 0,107$ y $0,216 \pm 0,061$ para el grupo estudio y control ($p = 0,350$).

El diagrama de cajas representado en la figura 14.7 muestra un rango intercuartílico más disperso y el amplio rango de valores del grupo IPL respecto a su control que presenta una

distribución más uniforme de los datos.

Se realizó un análisis bivariado mediante el coeficiente Rho de Spearman (tabla 14.10) de la PSF a los 6 meses y las variables objetivas del K5M y se observó en el grupo control una correlación negativa estadísticamente significativa entre la AML y la PSF (rho de Spearman: -0,522; $p = 0,026$).

PSF sexto mes	Rho de Spearman	p-valor
Grupo estudio		
<i>AML</i>	-0,236	0,266
<i>NI-TBUT</i>	-0,141	0,520
<i>HO</i>	-0,109	0,613
<i>Meibo</i>	0,038	0,861
Grupo control		
<i>AML</i>	-0,522	0,026*
<i>NI-TBUT</i>	-0,368	0,132
<i>HO</i>	-0,026	0,919
<i>Meibo</i>	0,030	0,905

Tabla 14.10: Análisis de correlación entre la PSF al sexto mes y las variables del K5M del tamaño muestral completo. PSF: función de dispersión de punto. AML: altura del menisco lagrimal. NI-TBUT: non-invasive tear break-up time. HO: hiperemia ocular. Meibo: meibografía. (*): valor estadísticamente significativo.

Parte V

Discusión

15 | Discusión de resultados

15.1. Objetivos visuales y refractivos

Se ha estudiado el uso de la terapia con luz pulsada intensa perioperatoria en pacientes que iban a someterse a una cirugía refractiva láser corneal. En nuestro trabajo hemos evaluado los datos a nivel visual y refractivo entre pacientes tratados antes y después con IPL y brazo control. Se excluyeron del análisis los ojos hipermetrópicos, amblíopes o con resultados visual final miópico al no ser equivalentes a nivel refractivo.

Los datos obtenidos visualmente para el grupo de pacientes sometidos a la técnica *FS-LASIK* no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Ambos grupos presentaron resultados satisfactorios en cuanto a agudeza visual y parámetros refractivos, independientemente de si recibieron tratamiento con IPL o no.

Al analizar los datos del grupo sometido a la técnica *SMILE*, encontramos resultados comparables a los anteriores, excepto por una diferencia estadísticamente significativa en el equivalente esférico a los 3 meses. Encontramos un aumento en el error refractivo miópico en el grupo de placebo ($-0,02 \pm 0,17$ D en el grupo IPL vs $-0,30 \pm 0,35$ D en el grupo control; $p = 0,013$) con un tamaño del efecto grande. Esto se tradujo en un cambio de 0,27 dioptrías. No se encontró ninguna relación demostrable entre esta diferencia y los parámetros objetivos evaluados del ojo seco, ni tampoco tuvo repercusiones en la agudeza visual final.

Finalmente, se realizó un análisis conjunto de 47 ojos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la visión entre el grupo de estudio y el grupo de control. Sin embargo, se observaron diferencias en el equivalente esférico a los 3 meses ($0,00 \pm 0,23$ D en el grupo IPL vs $-0,20 \pm 0,30$ D en el grupo placebo; $p = 0,014$) y diferencias a los 6 meses ($0,00 \pm 0,29$ D en el grupo IPL vs $-0,18 \pm 0,29$ D en el grupo control; $p = 0,026$). Aunque estas diferencias se consideraron de tamaño de efecto grande y moderado respectivamente, no se observó ninguna correlación entre estos cambios y un aumento en el ojo seco de los pacientes ni se observaron repercusiones en la agudeza visual.

La cirugía refractiva tiene una tasa de satisfacción postoperatoria de aproximadamente el 98,5 % (Solomon et al., 2009) lo que dificulta encontrar diferencias entre los grupos a pesar de

la intervención realizada. No se ha podido demostrar de manera concluyente que el ojo seco sea un factor causal directo de la regresión miópica (Albietz, Lenton, y McLennan, 2004), sin embargo, investigaciones previas han establecido una asociación entre la regresión del error refractivo miópico y la presencia de enfermedad por ojo seco crónico (Toda, 2018) y en el último año se han documentado casos de regresión miópica de hasta 0,50 dioptrías en pacientes con esta condición (Mogilevskyy, Zhovtoshtan, y Bushuyeva, 2023).

Para abordar este tema, se han propuesto dos teorías posibles. En primer lugar, se plantea la posibilidad de una hiperplasia epitelial (Spadea, Fasciani, Necozone, y Balestrazzi, 2000) en pacientes con ojo seco persistente post-LASIK. Se ha demostrado que el aumento de las concentraciones de citoquinas tras la disrupción epitelial, son mitogénicas para las células madre limbares del epitelio corneal. Esta hiperplasia epitelial podría conducir a un engrosamiento del centro de la córnea y un aumento en el poder refractivo central, de manera similar a añadir una lente convexa en la cara anterior de la córnea (Moshirfar et al., 2018), (Canto-Cerdan et al., 2022).

Como segunda teoría, se propone la existencia de una remodelación estromal. Se postula que la activación de los queratocitos estromales que liberan glicosaminoglicanos, fibrina y otros componentes de la matriz celular y la liberación de citoquinas inflamatorias como resultado del daño en la superficie ocular podría favorecer la regresión del error refractivo (Helena, Baerveldt, Kim, y Wilson, 1998), (Moshirfar et al., 2018), (Alió Del Barrio, Parafita-Fernandez, Canto-Cerdan, Alio, y Teus, 2021), (Alio Del Barrio et al., 2022).

Nuestros resultados demuestran que la terapia IPL perioperatoria obtiene resultados similares en términos de eficacia a la técnica habitual, tanto en agudeza visual como en graduación refractiva. Además, en términos de seguridad, no se observaron pacientes con pérdida de una o más líneas de visión en escala de Snellen en la agudeza visual mejor corregida, y no se documentaron complicaciones secundarias al procedimiento ni fueron necesarias reintervenciones.

En cuanto a la predictibilidad de la técnica, los resultados al mes del tratamiento fueron similares entre ambas técnicas. Sin embargo, en términos de estabilidad refractiva, observamos algunas regresiones miópicas significativas de hasta 0,20 dioptrías en los pacientes que no recibieron tratamiento con IPL. Aunque no pudimos relacionar estas diferencias con ninguno de los parámetros de medida objetivos analizados con el K5M, parece existir una mayor estabilidad

refractiva en los pacientes tratados con IPL en comparación con los controles. Observamos una pequeña regresión miópica a los 3 y 6 meses en el grupo de control, mientras que el grupo tratado con IPL presentó una mayor estabilidad. Sería interesante ampliar el tamaño muestral para confirmar estos resultados y detectar posibles diferencias asociadas a parámetros de la superficie ocular.

En relación a los resultados de sensibilidad al contraste, a pesar de que la mayoría de los estudios sugieren que los pacientes con un mayor grado de ojo seco pueden experimentar una reducción en la sensibilidad al contraste (Ridder III et al., 2009), (Uchino y Schaumberg, 2013), (Szczotka-Flynn et al., 2019), nuestros resultados no mostraron cambios clínicamente relevantes. Si bien es cierto que para el grupo SMILE si obtuvimos valores estadísticamente significativos en los pacientes tratados con IPL en la frecuencia de 12 ciclos/grados al primer (estudio $7,15 \pm 1,21$ vs control $5,92 \pm 1,44$) y al sexto mes (estudio $7,69 \pm 0,48$ vs control $7,08 \pm 0,90$), en el grupo FS-LASIK obtuvimos resultados opuestos en la frecuencia de 12 ciclos/grados a los 3 meses (estudio $7,00 \pm 1,03$ vs control $7,69 \pm 0,60$) y de 18 ciclos/grados a los 6 meses (estudio $6,83 \pm 1,20$ vs control $7,76 \pm 0,44$) sin mostrar más cambios en ninguna otra de las variables. En cambio, el análisis de la muestra global no mostró diferencias entre grupos.

Estos resultados son coherentes si consideramos que la disminución de la sensibilidad al contraste en pacientes con ojo seco se ha relacionado con la presencia de cierto grado de queratitis epitelial central por la mayoría de los autores (Rolando, Iester, Macrí, y Calabria, 1998), (Huang, Tseng, Shih, y Chen, 2002), (Koh et al., 2017). Por lo tanto, asumimos que para encontrar diferencias estadísticamente significativas, nuestros pacientes deberían haber presentado un mayor grado de ojo seco que produjese alteraciones corneales, lo cual es poco frecuente en postoperados de cirugía refractiva láser corneal.

15.2. Síntomas subjetivos y signos de ojo seco

15.2.1. Cuestionarios de ojo seco

La evaluación de los síntomas de ojo seco se realizó utilizando una escala visual analógica con una validez ya contrastada (Bijur et al., 2001) y que abordaba la sensación de quemazón, hormigueo, presencia de cuerpo extraño, sequedad ocular y dolor. También se realizó el cuestionario OSDI de ojo seco utilizado habitualmente en ensayos clínicos (Schiffman et al., 2000) con 3 bloques de preguntas acerca de las molestias oculares generadas, el grado de funcionalidad y limitaciones que produce el ojo seco y finalmente la relación de estos síntomas con factores ambientales.

En el análisis de subgrupos para el grupo *FS-LASIK*, observamos una mejoría no estadísticamente significativa de los síntomas según la escala VAS y el cuestionario OSDI en el primer y tercer mes después de la cirugía para recuperar cifras similares al final de seguimiento.

El brazo que llevó tratamiento con IPL dentro del grupo *SMILE* mostró una tendencia similar con valores estadísticamente significativos al tercer mes para el cuestionario OSDI (estudio: $10,08 \pm 9,50$ vs control: $22,00 \pm 16,95$; $p = 0,046$) que obtuvieron un tamaño del efecto grande mediante g de Hedges. Al categorizar la variable de manera cualitativa (Miller et al., 2010), los resultados supusieron una diferencia en el grado de ojo seco entre grupos, de leve en el brazo control a ausencia de ojo seco en el grupo estudio. Se observaron también diferencias estadísticamente significativas al sexto mes para la escala VAS (estudio: $3,36 \pm 4,49$ vs control: $6,81 \pm 5,73$; $p = 0,046$), sin embargo, a pesar que el tamaño del efecto de dicha diferencia fue de una g de Hedges de 0,67 considerado un tamaño moderado, se trata de puntuaciones bajas para ambos grupos que en la práctica clínica habitual no tienen relevancia.

Al analizar el *tamaño muestral completo*, el grupo experimental mostró puntuaciones inferiores en la escala VAS y el cuestionario OSDI principalmente al primer y tercer mes postoperatorios, y estas diferencias se volvieron estadísticamente significativas en el cuestionario OSDI al tercer mes (estudio: $10,74 \pm 9,28$ vs control: $19,21 \pm 17,00$; $p = 0,034$). A pesar del p -valor elevado, estos resultados obtuvieron un tamaño del efecto mediante estadístico d de Cohen de 1,23 considerado muy grande. De nuevo, al categorizar los síntomas, el grupo placebo presentó

síntomas leves de ojo seco en comparación con los pacientes que recibieron terapia con IPL, quienes no mostraron indicios de sequedad ocular.

En nuestra búsqueda bibliográfica, hemos encontrado pocos ensayos clínicos que analicen el cuestionario VAS como parte de sus resultados. Uno de ellos fue el realizado por Piyacomn et al. (Piyacomn, Kasetsuwan, Reinprayoon, Satitpitakul, y Tesapirat, 2020) donde se incluyó 114 pacientes con DGM randomizados en un grupo de 57 pacientes que llevaron tratamiento con 3 sesiones de IPL realizadas exclusivamente en párpados inferiores y 53 pacientes en donde se realizó un tratamiento placebo. No se observaron diferencias en la escala VAS entre grupo experimental y control. Si aparecieron en cambio a lo largo de los 6 meses del periodo de seguimiento en el grupo experimental, siendo significativamente más bajas al final del estudio ($4,83 \pm 2,87$ al inicio vs $2,67 \pm 1,56$ al final; $p < 0,050$).

El segundo estudio se trata del publicado por Toyos et al. (Toyos, Desai, Toyos, y Dell, 2022), que incluyó a un total de 88 participantes randomizados en 2 grupos. El grupo de estudio consistió en 43 sujetos que recibieron 4 sesiones de IPL junto con expresión de glándulas de meibomio, mientras que el grupo de control estuvo compuesto por 39 sujetos que recibieron tratamiento con calor facial y expresión de glándulas de meibomio. En ambos grupos, se observó una mejora estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en las puntuaciones del cuestionario VAS a las 10 semanas del inicio, siendo la disminución en la escala VAS de hasta 33,00 puntos para el grupo tratado con IPL y de hasta 22,10 puntos para el brazo control tratado con calor facial y expresión de glándulas. Además, se encontró una diferencia estadísticamente significativa de 10,8 puntos ($p < 0,001$) a favor del grupo IPL en comparación con el grupo de control a las 10 semanas de seguimiento.

De la misma forma hemos comparado nuestros resultados del cuestionario OSDI con estudios anteriores que también incluyeron un grupo placebo. Piyacomn et al. (Piyacomn et al., 2020) mencionado anteriormente analizaron el cuestionario OSDI y obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses entre grupos, presentando el brazo control hasta 7,93 puntos más en el cuestionario sobre el tratado con luz pulsada.

Pazo et al. (Pazo et al., 2021) analizaron 72 ojos de 36 pacientes previamente diagnosticados con ojo seco post-LASIK durante 1 mes (42 en el grupo de estudio y 30 en el grupo de control). Realizaron 2 sesiones de IPL en el grupo experimental y encontraron diferencias

estadísticamente significativas a favor de la terapia de hasta 10,10 puntos al mes del tratamiento ($p = 0,031$) y diferencias de 12 puntos en el grupo de IPL entre el inicio y el final del estudio ($p < 0,050$).

Song et al. (Song et al., 2022) incluyeron a 86 sujetos con ojo seco evaporativo que fueron randomizados en un grupo de estudio donde se realizaron 3 sesiones de IPL (con 45 participantes) y un grupo de placebo (con 41 participantes). Observaron diferencias en el cuestionario OSDI a favor de la terapia con IPL de 16,11 puntos a los 3 meses ($p < 0,001$), con reducciones medias de 16,38 puntos en el grupo experimental entre el inicio del estudio y los 3 meses ($p < 0,001$).

Ghanavati et al. (Zarei-Ghanavati et al., 2022) llevaron a cabo un ensayo clínico randomizado con 100 pacientes (50 en el grupo experimental y 50 en el grupo de control) previamente diagnosticados con DGM en donde el grupo de estudio recibió 3 sesiones de IPL. Encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cuestionario OSDI a favor de la terapia ($p < 0,001$) de hasta 7 puntos entre los grupos a los 45 días y de 5,8 puntos a los 75 días, con diferencias de 26,8 puntos en el grupo experimental entre la primera y última visita.

Xu et al. (L. Xu et al., 2022) realizaron un ensayo clínico con 60 pacientes que experimentaban molestias secundarias al uso de lentes de contacto durante más de 1 año (30 en el grupo de estudio y 30 en el grupo de control). El grupo de estudio recibió 2 sesiones de IPL, mientras que el grupo de control recibió tratamiento con calor facial. Demostraron diferencias entre grupos de 10,37 puntos a los 42 días ($p < 0,050$) desde el inicio del estudio, con diferencias de hasta 17,63 ($p < 0,001$) puntos en el grupo de tratamiento entre el inicio y el final del seguimiento.

Por último, otro estudio comparable al nuestro fue el realizado por Yang et al. (Yang et al., 2022). Este ensayo clínico randomizado incluyó 152 ojos de 76 pacientes usuarios de lentes de contacto y con diagnóstico de ojo seco durante al menos 1 año (76 ojos en el grupo de estudio y 76 ojos en el grupo de control). El grupo de estudio se sometió a dos sesiones de IPL y encontraron diferencias en el cuestionario OSDI de 21,76 puntos al día 42 de seguimiento ($p < 0,001$) y diferencias de 24,02 puntos en el grupo de IPL entre la primera y última visita.

Nuestros resultados han demostrado mejorías medias significativas en el grupo tratado con IPL del tamaño muestral completo. A los 3 meses, observamos una mejora promedio de hasta 8,47 puntos en comparación con el grupo de control. Estas diferencias presentan un tamaño

del efecto muy grande, lo que sugiere una relevancia clínica significativa. Dentro del grupo IPL, también se registró una mejora promedio de 5,39 puntos entre el inicio del estudio y los 3 meses posteriores a la cirugía.

Estos hallazgos son consistentes con los resultados previamente citados en la literatura científica. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los estudios anteriores se llevaron a cabo en pacientes que ya habían sido diagnosticados con ojo seco o disfunción de las glándulas de meibomio, por lo tanto, los participantes en esos estudios partían de puntuaciones iniciales más altas en el cuestionario OSDI en comparación con nuestra población de estudio en la tesis doctoral.

Teniendo en cuenta que nuestros pacientes tenían puntuaciones OSDI más bajas al inicio del estudio y que además se sometieron a una cirugía refractiva que agrava el ojo seco y, por lo tanto, puede empeorar las puntuaciones OSDI, podemos concluir que la terapia perioperatoria con IPL logró mejoras comparables a las ya publicadas en poblaciones con ojo seco preexistente. Esto confirma la utilidad de la aplicación de la terapia IPL en este tipo de pacientes, ya que puede reducir los síntomas postoperatorios relacionados con el ojo seco.

15.2.2. Signos de ojo seco evaluados mediante K5M

Los signos de ojo seco fueron evaluados por medio del Oculus Keratograph 5M.

Altura del menisco lagrimal

La medición de la AML obtenida mediante K5M fue validada previamente (Wei et al., 2016) y los resultados que obtuvimos para el grupo *FS-LASIK* fueron satisfactorios al tercer mes (estudio: $0,29 \pm 0,08$ mm vs control: $0,23 \pm 0,07$ mm; $p = 0,017$) con un tamaño del efecto de 0,80 considerado grande.

En el grupo *SMILE* se observaron diferencias entre grupos al primer (estudio: $0,34 \pm 0,12$ mm vs control: $0,25 \pm 0,09$ mm; $p = 0,012$) y al sexto mes (estudio: $0,30 \pm 0,07$ mm vs control: $0,24 \pm 0,08$ mm; $p = 0,011$) con un tamaño del efecto de 0,85 y 0,67 respectivamente considerados grande y moderado.

Finalmente, en el *tamaño muestral completo* se observaron cambios entre brazo IPL y placebo durante todo el seguimiento; al primer mes (estudio: $0,32 \pm 0,09$ mm vs control: $0,27 \pm 0,09$ mm; $p = 0,014$), al tercer mes (estudio: $0,29 \pm 0,07$ mm vs control: $0,24 \pm 0,07$ mm; $p = 0,004$) y al sexto mes (estudio: $0,32 \pm 0,08$ mm vs control: $0,26 \pm 0,08$ mm; $p = 0,018$). Al calcular el tamaño del efecto de las diferencias obtuvimos un efecto moderado de 0,56 para el primer mes y efectos grandes de 0,71 y 0,75 para el tercer y sexto mes.

Además de estas diferencias observadas, atendemos a un empeoramiento estadísticamente significativo a los 3 meses de los pacientes controles en el grupo FS-LASIK (diferencias de medias de 0,02; IC95 % -0,01 — 0,05; $p = 0,046$), así como en el tamaño muestral completo (diferencias de medias de 0,02; IC95 % 0,00 — 0,04; $p = 0,002$).

Al comparar nuestros resultados con los estudios previamente publicados, solo hemos hallado un ensayo clínico aleatorizado con grupo placebo que llevó a cabo la medición de la AML metodológicamente de manera similar a la nuestra. Este único estudio fue realizado por el grupo de Ghanavati et al. (Zarei-Ghanavati et al., 2022), que incluyó a 100 pacientes (50 en el grupo experimental y 50 en el grupo de control). Evaluaron la eficacia de 3 sesiones de IPL en comparación con la ausencia de tratamiento y no encontraron diferencias estadísticamente significativas ni entre los grupos ni a lo largo de los 75 días de seguimiento.

El siguiente estudio con una metodología similar fue realizado por Chen et al. (Chen et al., 2021), quienes llevaron a cabo un ensayo clínico con 100 pacientes randomizados en 3 grupos. En este caso, 32 pacientes fueron tratados exclusivamente mediante expresión de las glándulas de meibomio, 33 pacientes fueron tratados con 3 sesiones de IPL y 35 pacientes recibieron ambas terapias. Si bien realizaron una medición de la AML al mes y a los 3 meses utilizando K5M, no observaron un aumento estadísticamente significativo de la AML en el grupo tratado con IPL respecto al control. Si se evidenció un aumento de 0,03 mm en el grupo tratado mediante IPL y expresión de glándulas antes y después del estudio, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,366$).

Yan et al. (S. Yan y Wu, 2021) realizaron un análisis con 132 pacientes que presentaban ojo seco secundario a DGM, dividiendo a los participantes en dos grupos; uno de estudio con 66 pacientes y otro de control con 66 pacientes. En el grupo de estudio, se administró una única sesión de IPL abarcando el período de seguimiento 30 días. Entre las variables de medida utili-

zadas, incluyeron la AML, sin embargo, no se especifica en el material y método cómo se llevó a cabo dicha medición. En sus resultados, informan una reducción porcentual estadísticamente significativa ($p = 0,002$) de ojos con una AML baja (inferior a 0,35 mm), pasando del 72,1 % al inicio del estudio al 36,6 % al finalizar el seguimiento en el grupo experimental. En comparación, el grupo de control mostró un 75,2 % de ojos con AML baja al inicio y un 63,4 % al final del estudio.

Aunque la cantidad de ensayos clínicos randomizados comparables es limitada, si existen trabajos que realizan análisis prospectivos y estudios de casos consecutivos donde se recogen medidas de la AML mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) del segmento anterior o distintos dispositivos de análisis de superficie ocular como IDRA® (Equipsa SBM Sistemi, Turin, Italia). Un ejemplo de ello es el estudio realizado por Choi et al. (Choi et al., 2019), que llevó a cabo un análisis prospectivo de 30 pacientes que recibieron 3 sesiones de IPL. El objetivo principal de este estudio fue evaluar los cambios en las citoquinas presentes en las lágrimas. Las mediciones de la AML se realizaron utilizando OCT de segmento anterior y no se observaron cambios significativos en la AML a lo largo del estudio.

El trabajo llevado a cabo por Vigo et al. (Vigo, Pellegrini, Carones, Scordia, y Giannaccare, 2022) fue un estudio consecutivo que incluyó a 72 pacientes con DGM refractaria al tratamiento convencional. En este estudio, los pacientes recibieron 3 sesiones de IPL, observándose una mejoría en todos los parámetros analizados, excepto en la AML recogida mediante sistema IDRA®. Los autores plantean una posible explicación para la falta de mejoría en la AML. Según sugieren, los pacientes incluidos en el estudio presentaban valores normales de AML al inicio, lo que podría haber limitado la capacidad de detectar cambios significativos en este parámetro.

Existe una falta de estudios previos que nos permita hacer una comparación directa con nuestros hallazgos. En general, la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados con grupo de control se enfocan en analizar la capa lipídica de la lágrima en lugar de la altura del menisco lagrimal. En nuestro estudio, hemos observado mejoras estadísticamente significativas ($p < 0,050$) en la altura del menisco lagrimal entre los grupos, con una diferencia que oscila entre 0,05 - 0,09 mm. Además, dentro del grupo experimental, hemos observado mejoras en la altura de aproximadamente 0,03 - 0,05 mm a lo largo del tiempo y estas mejoras se han mantenido hasta los 6 meses de seguimiento. Es importante tener en cuenta que nuestros pacientes se sometieron a

un procedimiento que induce ojo seco acuodeficiente, por lo tanto, era de esperar que aquellos que no recibieron sesiones de IPL experimentaran una disminución en la altura del menisco lagrimal a lo largo del tiempo, como se pudo observar a los 3 meses en el brazo control del grupo FS-LASIK y del tamaño muestral completo. Esto amplifica la diferencia en comparación con el grupo experimental, donde se observaron mejoras sostenidas.

Nuestros hallazgos respaldan la eficacia de la terapia con IPL en el mantenimiento y mejora de la altura del menisco lagrimal en pacientes sometidos a un procedimiento refractivo láser corneal. Sin embargo, se necesitan más estudios que se centren específicamente en este parámetro para validar y comparar nuestros resultados de manera más amplia.

Tiempo de ruptura no invasivo de la película lagrimal

La medición del NI-TBUT fue realizada mediante K5M la cual ha sido estudiada y descrita como fiable previamente (Hong et al., 2013). En análisis de subgrupos hemos observado en el grupo *FS-LASIK* que el NI-TBUT aumentó durante el periodo de seguimiento en el grupo IPL en comparación con el grupo placebo que empeoró sus resultados, sin embargo, no se pudieron demostrar significativas estas diferencias.

El grupo *SMILE* obtuvo diferencias estadísticamente significativas para el NI-TBUT al mes de tratamiento (estudio: $15,18 \pm 3,41$ segundos vs control: $9,90 \pm 3,36$ segundos; $p = 0,001$) y al sexto mes (estudio: $15,53 \pm 3,39$ segundos vs control: $11,84 \pm 3,24$ segundos; $p = 0,010$) con tamaños del efecto g de Hedges de 1,56 y 1,11 respectivamente considerados muy grandes.

Finalmente, el análisis del tamaño muestral completo presentó diferencias estadísticamente significativas solo al sexto mes postoperatorio (estudio: $14,92 \pm 3,11$ segundos vs control: $13,24 \pm 3,09$ segundos; $p = 0,039$) con un tamaño del efecto d de Cohen moderado de 0,54, a pesar de si observarse una tendencia de valores superiores en el grupo IPL respecto al placebo durante todo el periodo.

Entre los ensayos clínicos aleatorizados con grupo de control que han analizado el NI-TBUT de manera similar, podemos mencionar el realizado por Piyacomn et al. (Piyacomn et al., 2020) de 114 pacientes con DGM (57 tratados con 3 sesiones de IPL realizadas exclusiva-

mente en párpados inferiores y 53 en el grupo control) que obtuvo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) durante todas las visitas (día 15, día 45, 3 meses y 6 meses), situándose estas diferencias a los 6 meses en 2,16 segundos.

Pazo et al. (Pazo et al., 2021) trabajaron con 72 ojos de 36 pacientes diagnosticados de ojo seco post-LASIK (42 en el grupo de estudio que recibieron 2 sesiones de IPL y 30 en el grupo de control). Los pacientes obtuvieron una diferencia de 2,04 segundos a favor de la terapia al mes del inicio y mejorías de 2,18 segundos en el tiempo para el grupo IPL.

Otro estudio relevante es el realizado por Yan et al. (X. Yan et al., 2021), que incluyó a 120 pacientes randomizados en un grupo de estudio (60 pacientes) que recibieron 3 sesiones de IPL y un grupo de control tratado con lágrimas artificiales (60 pacientes). Se demostraron diferencias significativas ($p < 0,001$) entre los grupos de 1,7 segundos tres semanas después de la última sesión de tratamiento y una mejora de 2,3 segundos en el grupo de estudio entre el inicio y el final del estudio ($p < 0,001$).

Si comparamos con el ensayo clínico realizado por Song et al. (Song et al., 2022), que incluyó a 86 pacientes con ojo seco (45 participantes en el grupo de estudio que recibieron 3 sesiones de IPL y 41 en un grupo de control), se observaron valores más altos en el NI-TBUT en el grupo de IPL durante todo el seguimiento (día 21, día 42 y 3 meses). Las diferencias medias fueron de 2,78 segundos entre los grupos a los 3 meses y de 2,69 segundos dentro del grupo de estudio entre el inicio y el final del seguimiento.

En el estudio realizado por Ghanavati et al. (Zarei-Ghanavati et al., 2022) de 100 pacientes con DGM (50 en el grupo experimental que recibieron 3 sesiones de IPL y 50 en el grupo de control), el NI-TBUT aumentó en ambos grupos, pero este aumento fue significativamente mayor en el grupo IPL. A los 75 días del inicio del estudio, se observaron diferencias de 1,50 segundos entre los grupos ($p < 0,001$) y en el grupo de estudio se encontraron diferencias de 5,70 segundos en el tiempo entre el inicio y el final del estudio ($p < 0,001$).

El ensayo clínico realizado por Xu et al. (L. Xu et al., 2022) incluyó a 60 pacientes que usaban lentes de contacto y presentaban síntomas de ojo seco (30 en el grupo de estudio que recibieron 2 sesiones de IPL y 30 en el grupo de control que recibieron tratamiento con calor facial). Demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos después de 42 días de seguimiento. Se observó una diferencia de 1,46 segundos a favor del grupo tratado con

IPL y, dentro de este grupo, se encontró una mejora de 3,19 segundos entre el inicio y el final del estudio ($p < 0,001$).

En el último ensayo clínico publicado, realizado por Yang et al. (Yang et al., 2022), se incluyeron 76 pacientes con ojo seco que también eran usuarios de lentes de contacto (76 ojos en el grupo de estudio que recibieron 2 sesiones de IPL y 76 ojos en el grupo de control). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas después de 42 días de seguimiento, con una diferencia de 2,00 segundos entre el grupo de estudio y el grupo de control ($p < 0,001$) y una mejora de 1,92 segundos en el grupo de estudio entre el inicio y el final del seguimiento.

Al analizar las publicaciones previas, se observa que la mayoría de la literatura existente ha obtenido resultados exitosos en términos del tiempo de ruptura de la lágrima mediante la terapia con IPL. Estas mejoras suelen situarse alrededor de los 2,00 segundos en comparación con el grupo placebo después del tratamiento. Sin embargo, es importante destacar que todos los pacientes incluidos en estos estudios tenían un diagnóstico previo de ojo seco relativamente severo y refractario, y partían de valores de NI-TBUT inferiores a 5,00 segundos.

En nuestro estudio, hemos encontrado sobre el grupo SMILE diferencias a favor del grupo experimental al primer mes de 5,28 segundos y al sexto mes de 3,70 segundos, ambas con gran relevancia clínica demostrada por d de Cohen. A su vez hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en el tamaño muestral completo a los 6 meses de seguimiento, con una mejora de 1,68 segundos a favor del grupo tratado con IPL en comparación con el grupo de control. La población con la que hemos iniciado el ensayo presentaba sobre el tamaño muestral completo valores promedio de NI-TBUT de $14,34 \pm 3,83$ segundos en el grupo de estudio y $14,44 \pm 2,88$ segundos en el grupo de control al inicio del estudio.

Al no presentar ojo seco previo nuestros pacientes, partían de valores más altos de NI-TBUT, lo que implicaba un margen de mejora inferior en comparación con la población con sequedad ocular. Sin embargo, a pesar de estas condiciones iniciales desfavorables para obtener resultados exitosos, nuestro estudio ha demostrado la superioridad de la terapia con IPL en comparación con la ausencia de tratamiento en pacientes que se someten a cirugía refractiva láser corneal.

Estos resultados apoyan la eficacia de la terapia con IPL como un enfoque preventivo beneficioso incluso en pacientes sin ojo seco previo y sugieren que puede ser una estrategia útil

para mejorar los resultados tras someterse a la cirugía refractiva láser corneal.

Hiperemia ocular

El análisis de la hiperemia ocular mediante K5M ha sido validado como un método fiable y reproducible (S. Wu et al., 2015). Nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las visitas, ya sea en el grupo intervenido de FS-LASIK, el grupo SMILE o al considerar el tamaño muestral completo. Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas dentro del grupo tratado con IPL al comparar el inicio y el final del estudio.

En general, son escasos los estudios que se centran en el análisis y la variación de la hiperemia ocular después de la terapia con IPL. Sin embargo, hemos encontrado un ensayo clínico relevante, y es el realizado por Ghanavati et al. (Zarei-Ghanavati et al., 2022), el cual incluyó a 100 pacientes con DGM (50 en el grupo experimental que recibieron 3 sesiones de IPL y 50 en el grupo de control). Utilizando la misma metodología de evaluación de hiperemia ocular que la nuestra, se observaron resultados interesantes. El grupo IPL partió de valores de hiperemia bulbar de $1,10 \pm 0,50$ y de hiperemia limbar de $0,9 \pm 0,5$ y el grupo control partió de valores de $1,20 \pm 0,40$ y $1,10 \pm 0,50$ respectivamente. Se observaron reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) de la hiperemia bulbar a los 45 y 75 días (diferencia media de 0,2 y 0,5 respectivamente) y de la hiperemia limbar a los 45 y 75 días (diferencias medias de 0,3 y 0,4 respectivamente) en el grupo IPL respecto al control. Además, dentro del grupo IPL, se observaron mejoras en los valores de hiperemia entre el inicio y los días 45 y 75 del estudio. La diferencia media de hiperemia bulbar fue de 0,20 y 0,50 respectivamente, mientras que la diferencia media de hiperemia limbar fue de 0,20 y 0,40 respectivamente.

Xu et al. (L. Xu et al., 2022) observaron la hiperemia ocular mediante K5M de 60 pacientes que usaban lentes de contacto y presentaban síntomas de ojo seco (30 en el grupo de estudio tratados con 2 sesiones de IPL y 30 en el grupo de control tratados con calor facial). No se encontraron diferencias ($p > 0,050$) entre los grupos ni a lo largo del tiempo. Ambos grupos presentaban valores similares al inicio del estudio, con una media de $1,21 \pm 0,43$ para el grupo IPL y de $1,29 \pm 0,42$ para el grupo control.

Resultados similares de no significación obtuvieron Yang et al. (Yang et al., 2022), tras

valorar 152 ojos de pacientes usuarios de lentes de contacto (76 ojos en el grupo de estudio tratados con 2 sesiones de IPL y 76 ojos en el grupo de control). Al inicio del estudio ambos grupos presentaban valores de hiperemia bulbar similares, con una media de $1,25 \pm 0,42$ en el grupo IPL y de $1,30 \pm 0,42$ en el grupo control.

No hemos identificado más ensayos clínicos aleatorizados con grupo control que evalúen la hiperemia ocular utilizando la clasificación Jenvis del Keratograph 5M. Los resultados existentes en la literatura son inconsistentes y no proporcionan conclusiones claras sobre este tema en particular. Solo uno de los estudios mencionados previamente encontró diferencias estadísticamente significativas, pero no se especificó la magnitud de estas diferencias. En nuestro propio estudio, no encontramos cambios en el grado de hiperemia ocular. Es importante destacar que nuestros pacientes presentaban valores bajos de hiperemia al inicio del estudio y no se observó un aumento ni una disminución estadísticamente significativa en el enrojecimiento ocular tanto después de la terapia con IPL como después de la cirugía refractiva láser corneal.

Podemos concluir que la terapia con luz pulsada no demostró un beneficio significativo en la reducción de la hiperemia ocular en pacientes sometidos a cirugía refractiva láser corneal. Sin embargo, es necesario tener en cuenta las limitaciones de nuestro estudio, que en este caso fueron que partíamos de pacientes sin hiperemia ocular previa.

Se necesitan más investigaciones para comprender mejor los efectos de la terapia con IPL en relación con la hiperemia ocular en pacientes sometidos a cirugía refractiva láser corneal y para determinar si existen otros factores que pueden influir en los resultados.

Meibografía infrarroja de párpados superiores e inferiores

La meibografía se registró de forma cualitativa utilizando el K5M y su clasificación Jenvis de Meiboscore, la cual ha sido validada por bibliografía previa (Srinivasan, Menzies, Sorbara, y Jones, 2012). Su escala varía de 0 a 3 y se basa en el porcentaje de pérdida de glándulas de meibomio (mayor valor indica una mayor pérdida). Posteriormente, esta variable se analizó de forma cuantitativa.

Obtuvimos resultados de significación estadística en el grupo *FS-LASIK* al mes de la cirugía (estudio: $0,56 \pm 0,62$ vs control: $1,18 \pm 0,63$; $p = 0,014$) y al tercer mes (estudio: $0,50 \pm$

0,71 vs control: $1,00 \pm 0,61$; $p = 0,038$) con tamaños del efecto de 0,99 y 0,75 respectivamente, grandes en ambos casos.

El análisis del grupo *SMILE* no arrojó resultados de significación entre grupos.

Finalmente, el análisis del tamaño muestral global obtuvo diferencias estadísticamente significativas al mes de la cirugía (estudio: $0,68 \pm 0,65$ vs control: $1,13 \pm 0,73$; $p = 0,015$), al tercer mes (estudio: $0,65 \pm 0,71$ vs control: $1,07 \pm 0,59$; $p = 0,012$) y al sexto mes (estudio: $0,77 \pm 0,63$ vs control: $1,14 \pm 0,64$; $p = 0,030$). El análisis del tamaño del efecto reveló resultados moderados al primer mes, con un valor de 0,65. A los tres meses, el tamaño del efecto se mantuvo, con un valor de 0,64. Luego, al sexto mes, el tamaño del efecto se mantuvo en niveles moderados, con un valor de 0,58.

Hemos intentado comparar nuestros resultados con estudios con grupo control que cumplan los mismos criterios de recogida de datos mediante K5M y evaluación con la clasificación Jenvis. Entre estos estudios se encuentra el trabajo de Piyacomn et al. (Piyacomn et al., 2020), que incluyó a 114 pacientes con DGM randomizados en dos grupos (57 pacientes tratados con 3 sesiones de IPL exclusivamente en los párpados inferiores y 53 pacientes en el grupo control). En este estudio, no se encontraron diferencias entre los grupos, pero se observaron mejoras significativas ($p < 0,050$) dentro del grupo IPL en diferentes momentos de seguimiento, a los 3 meses (diferencia media de 0,13) y 6 meses de seguimiento (diferencia media de 0,10).

Otro estudio que utiliza un análisis de meibografía similar al nuestro es el de Song et al. (Song et al., 2022), en el cual participaron 86 individuos con ojo seco evaporativo. Fueron divididos en un grupo de estudio compuesto por 45 pacientes que recibieron 3 sesiones de IPL y un grupo placebo de 41 pacientes. Los resultados mostraron mejoras estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en el grupo IPL en comparación con el grupo control a los 21 días (diferencia media de 0,46), 42 días (diferencia media de 0,56) y 3 meses (diferencia media de 0,62).

Ghanavati et al. (Zarei-Ghanavati et al., 2022) llevaron a cabo un ensayo clínico con 100 pacientes diagnosticados con DGM (50 en el grupo experimental tratados con 3 sesiones de IPL y 50 en el grupo de control) y no encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,050$) en las visitas realizadas a los 45 y 75 días tanto para el párpado superior como para el inferior.

Por otro lado, el estudio realizado por Toyos et al. (Toyos et al., 2022) incluyó a 88 participantes (43 sujetos tratados con 4 sesiones de IPL y expresión de glándulas de meibomio y 39 sujetos tratados con calor facial y expresión de glándulas de meibomio). En este estudio, la meibografía se evaluó de manera parecida utilizando una escala cualitativa con 5 valores que indicaban el grado de pérdida de glándulas de meibomio. Se observaron mejorías estadísticamente significativas ($p < 0,001$) solo en las glándulas del párpado superior en el grupo IPL en comparación con el grupo placebo a las 10 semanas de seguimiento.

Existen limitaciones en la cantidad de ensayos clínicos que se centran en la evaluación de la estructura y anatomía de la glándula de meibomio después de la terapia IPL. La mayoría de estos estudios se enfocan únicamente en la calidad y expresión del meibo, y estos datos suelen depender de la subjetividad del observador. Entre las publicaciones encontradas, solo tres ensayos clínicos analizan la meibografía de manera similar a la nuestra, y de ellos, solo uno muestra diferencias estadísticamente significativas entre grupos experimental y grupo control que se mantienen hasta los 3 meses de seguimiento. Otro estudio evalúa la meibografía infrarroja de manera cualitativa según 5 grados, con resultados diferentes para el párpado superior a las 10 semanas de tratamiento.

Nuestros datos abarcan tanto el párpado superior como el párpado inferior. En el grupo intervenido de FS-LASIK, hemos obtenido resultados satisfactorios tanto a los 30 días como a los 3 meses después de la cirugía. El análisis del tamaño muestral completo refleja resultados beneficiosos durante todo el periodo de seguimiento, manteniendo la magnitud del efecto durante todo el transcurso del tiempo.

Aunque se necesitan más estudios para comparar estos resultados, nuestra metodología ha permitido una evaluación objetiva de las glándulas de meibomio y ha permitido registrar los cambios a lo largo del tiempo de manera fotográfica.

En resumen, aunque la investigación en la estructura y anatomía de la glándula de meibomio tras la terapia IPL es limitada, nuestros hallazgos respaldan resultados satisfactorios tanto a corto plazo como a largo plazo y destacan la importancia de la metodología objetiva y el registro fotográfico para evaluar estos cambios. Se requieren más estudios en este campo para validar y comparar estos resultados de manera más amplia.

15.2.3. Escala Oxford de tinción corneal

El grado de tinción corneal según escala Oxford se recogió durante la exploración con lámpara de hendidura (Bron et al., 2003) sin observarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos ni en ninguna de las visitas realizadas.

El único ensayo clínico que hemos encontrado que analiza la tinción corneal tras terapia IPL según escala Oxford es el perteneciente a Ghanavati et al. (Zarei-Ghanavati et al., 2022) de 100 pacientes (50 en el grupo experimental tratados con 3 sesiones de IPL y 50 en el grupo de control) el cual no obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

El resto de bibliografía encontrada analiza el grado de tinción corneal, pero con una metodología diferente. El realizado por Song et al. (Song et al., 2022) de 86 sujetos randomizados en 45 pacientes de estudio donde se realizaron 3 sesiones de IPL y 41 pacientes controles, lo analizan en función de una escala de severidad de 0 a 9 puntos. Observaron diferencias estadísticamente significativas del grupo IPL ($2,98 \pm 1,04$) frente al placebo ($3,34 \pm 0,96$) a los 3 meses ($p = 0,018$). Misma clasificación utilizan Yang et al. (Yang et al., 2022) para observar mejorías estadísticamente significativas ($p < 0,001$) a los 42 días en el grupo IPL ($4,17 \pm 0,72$) respecto al control ($4,37 \pm 0,63$).

Xu et al. (L. Xu et al., 2022) en su ensayo clínico con 60 pacientes (30 en el grupo de estudio tratados con 2 sesiones de IPL y 30 en el grupo de control) analizaron la tinción corneal según método de Kojima (Kojima, 2018) sin encontrar diferencias.

Establecer una relación directa entre nuestros datos y los estudios previos resulta complicado por varias razones. En primer lugar, nuestra población de estudio partía de individuos sanos que generalmente presentan un grado de tinción corneal bajo según la escala de Oxford, además, nuestros criterios de exclusión descartaban la presencia de alteraciones severas en la superficie ocular definidas por una puntuación de Oxford de 2 o superior. En segundo lugar, con nuestro tamaño muestral, para observar diferencias estadísticamente significativas en el grado de tinción corneal, se requeriría de un grupo con ojo seco severo que cause repercusiones grandes en la córnea. Sin embargo, tras la cirugía refractiva, es poco común encontrar casos de ojo seco tan grave.

Los datos disponibles en la literatura científica sobre la tinción corneal tras terapia IPL

son inconsistentes y carecen de concordancia. Esto puede ser atribuido a la necesidad de la evaluación realizada por un observador para medir la tinción corneal, lo cual introduce cierta subjetividad en los resultados y dificulta obtener conclusiones precisas basadas en esta variable. Por lo tanto, no podemos establecer conclusiones sólidas ni establecer una relación directa con los datos de estudios previos.

15.2.4. Calidad de la secreción meibomiana

Para evaluar el grado de blefaritis en nuestros pacientes, utilizamos una escala de 0 a 3 para determinar la calidad de las secreciones meibomianas, siguiendo el método propuesto anteriormente (Tomlinson et al., 2011). Sin embargo, al analizar los resultados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control en ninguna de las visitas ni en ninguno de los grupos. Es importante mencionar que se observaron diferencias en la visita inicial en el tamaño muestral completo entre el grupo IPL ($0,35 \pm 0,55$) y el grupo placebo ($0,10 \pm 0,30$) con un p-valor de 0,033. Estas diferencias se asumen que se debieron a un fallo en el proceso de aleatorización.

Se ha encontrado otro estudio que evaluó la expresibilidad de las glándulas meibomianas de manera similar a nosotros. Este trabajo fue realizado por Song et al. (Song et al., 2022) y contó con 86 pacientes con ojo seco evaporativo (45 en el grupo de estudio tratados con 3 sesiones de IPL y 41 en el grupo placebo). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas tanto en la visita de los 21 días, como a los 42 días y a los 3 meses. Al inicio, los grupos de comparación presentaron valores similares de $2,54 \pm 0,50$ para el grupo IPL y de $2,51 \pm 0,50$ para el grupo placebo ($p = 0,674$). Sin embargo, a los 3 meses, el grupo de tratamiento alcanzó un valor de $1,26 \pm 0,74$, mientras que el grupo placebo se mantuvo en cifras de $2,61 \pm 0,49$ ($p < 0,001$).

Ghanavati et al. (Zarei-Ghanavati et al., 2022) también encontraron resultados alentadores en su ensayo clínico con 100 pacientes diagnosticados con DGM (50 en el grupo experimental tratados con 3 sesiones de IPL y 50 en el grupo de control) a los 75 días. Observaron diferencias respecto al inicio del estudio ($1,80 \pm 0,70$ para el grupo IPL vs $1,80 \pm 0,70$ para el grupo control) hasta los 75 días del final ($0,90 \pm 0,60$ para el grupo IPL vs $1,00 \pm 0,7$ para el grupo control; $p < 0,001$). Además, encontraron una correlación positiva entre la reducción de la calidad del

meibomio y la osmolaridad de la lágrima ($p = 0,02$, $r=0,50$).

En el trabajo de Xu et al. (L. Xu et al., 2022), se obtuvieron cifras similares a las anteriores con un nivel parecido de reducción de la calidad de meibomio a los 42 días de tratamiento. Tras evaluar 60 pacientes usuarios de lentes de contacto (30 pacientes tratados con 2 sesiones de IPL y 30 pacientes controles), se observó una puntuación en la escala de calidad del meibo durante el inicio de $2,45 \pm 0,50$ para el grupo IPL y de $2,40 \pm 0,49$ para el grupo control, que mejoró significativamente ($p < 0,050$) a los 42 días en $1,43 \pm 0,84$ para el grupo IPL respecto a $2,10 \pm 0,48$ para el grupo control.

Finalmente, cabe mencionar el trabajo realizado por Yang et al. (Yang et al., 2022), que incluía 76 pacientes usuarios de lentes de contacto con ojo seco de al menos 1 año de evolución (76 ojos en el grupo de estudio tratados con 2 sesiones de IPL y 76 ojos en el grupo de control). No solo obtuvieron diferencias entre grupos a los 42 días de seguimiento ($1,61 \pm 0,78$ en el grupo IPL vs $2,58 \pm 0,57$ en el grupo control; $p < 0,001$), sino también en el tiempo (reducción media en el grupo IPL de $0,86$; $p < 0,001$). Estos resultados corroboran la eficacia de la terapia con IPL en la mejora de la calidad del meibomio a corto plazo y a lo largo del tiempo.

Nuestro ensayo clínico no ha obtenido resultados satisfactorios en cuanto a la calidad de secreción del meibomio. Creemos que existen varios motivos que podrían justificar estos resultados. En primer lugar, identificamos un sesgo de aleatorización en el análisis del tamaño muestral completo, donde el grupo que recibió tratamiento con IPL inicialmente presentaba un mayor grado de blefaritis en comparación con el grupo de control. Esta disparidad en la condición inicial podría haber influido en los resultados observados.

En segundo lugar, es importante destacar que la calidad del meibomio es una variable altamente subjetiva y dependiente del explorador, a diferencia de las demás variables que analizamos utilizando el K5M, que proporciona mediciones más objetivas. A pesar de haber sido recogida por un observador enmascarado, la subjetividad en la evaluación de la calidad del meibomio pudo afectar la consistencia y precisión de los resultados.

Por último, al seleccionar sujetos sanos que no presentaban alteraciones en las glándulas de meibomio al inicio del estudio, sus valores iniciales en la escala de calidad del meibomio oscilaban entre 0 y 1 (indicando una secreción clara a ligeramente turbia). En contraste, otros estudios publicados hasta la fecha incluían pacientes con valores iniciales que oscilaban entre 2

y 3 (indicando una secreción turbia con gránulos o incluso una secreción espesa como la pasta de dientes). Esto les ha permitido obtener un mayor margen de mejora después del tratamiento y lograr diferencias estadísticamente significativas.

En resumen, varios factores como el sesgo de aleatorización, la subjetividad en la medición y las diferencias en los valores iniciales pueden haber contribuido a los resultados no satisfactorios de la calidad del meibomio en nuestro ensayo clínico. Todo ello será importante en investigaciones futuras para abordar adecuadamente esta variable.

15.3. Objetivos topográficos y aberrométricos

15.3.1. Topografía corneal

Los datos topográficos fueron evaluados mediante topografía corneal MS-39 (CSO, Italia) recogiendo información sobre la queratometría, el espesor corneal central medio y el grosor corneal más fino. En general, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las medidas, ni en ninguno de los grupos durante el seguimiento.

Durante el análisis de los resultados, hemos observado una tendencia hacia un mayor engrosamiento corneal en el grupo de estudio que recibió la terapia con IPL a lo largo del periodo de seguimiento. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística en ninguno de los grupos.

Es importante mencionar que, hasta la fecha, no hemos encontrado trabajos ni ensayos clínicos que analicen específicamente los cambios topográficos en pacientes tratados con IPL. El estudio más similar que hemos encontrado es el publicado por Bilkhu et al. (Bilkhu, Naroo, y Wolffsohn, 2014), que llevó a cabo un ensayo clínico con 25 pacientes que presentaban ojo seco evaporativo secundario a DGM. En su investigación, trataron un ojo de cada paciente con un dispositivo de máscara facial (MGDRx Eye Bag®) y el otro ojo sirvió como grupo control. La publicación refiere que se recopilaron parámetros topográficos como variables de medida de seguridad, pero no especifica cuales fueron ni tampoco sus resultados, solo expone que no se observaron variaciones significativas entre los ojos tratados y los ojos control.

Hemos comparado nuestros resultados con estudios que han investigado datos topográficos

en pacientes con ojo seco. Algunos autores han sugerido la presencia de un adelgazamiento central y de la córnea media-periférica en casos más graves de síndrome de ojo seco, debido a la activación de colagenasas degradantes de la matriz, IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (Liu y Pflugfelder, 1999). Sin embargo, es importante destacar que este estudio es antiguo y para su medición utilizó un topógrafo Orbscan cuyos datos obtenidos contaban como margen de error la película lagrimal como parte de la superficie corneal anterior.

Publicaciones más recientes han utilizado la OCT de segmento anterior para evaluar el grosor epitelial en pacientes con ojo seco, pero han mostrado resultados contradictorios. Algunos estudios refieren adelgazamientos significativos de la capa epitelial en la zona corneal superior en pacientes con ojo seco (Cui et al., 2014), mientras que otros obtienen engrosamientos de la capa epitelial en pacientes con ojo seco (Kanellopoulos y Asimellis, 2014).

Shousha et al. (Abou Shousha et al., 2020) utilizaron una OCT de segmento anterior de alta resolución para medir el epitelio corneal y observaron superficies oculares más irregulares en pacientes con ojo seco en comparación con ojos sanos. Aunque no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor epitelial entre pacientes con ojo seco y controles, sí observaron diferencias en los rangos y varianzas de la variable. Propusieron un nuevo criterio de diagnóstico de ojo seco, llamado factor de irregularidad epitelial (Epithelial Irregularity Factor; EIF), basado en la extrapolación de la varianza del grosor epitelial.

Al evaluar nuestros resultados topográficos como medidas de seguridad de la terapia IPL, podemos afirmar que esta técnica no produjo alteraciones en la topografía corneal en comparación con la ausencia de tratamiento. Esto demuestra que la terapia IPL es segura tanto para su uso en pacientes que se someten a cirugía refractiva láser corneal, como en términos de su técnica de aplicación sin la necesidad de un adhesivo protector ocular o protectores en la superficie corneal.

A pesar de observar esa mayor tendencia hacia un mayor engrosamiento corneal en los pacientes tratados con IPL, no hemos llegado a obtener diferencias estadísticamente significativas ni tampoco podemos hacer inferencias poblacionales. Sería necesario ampliar la muestra y realizar un mejor análisis por subgrupos según tipo de cirugía y grado de ablación estromal para poder determinar si son reales estas diferencias. Por lo tanto, con nuestros datos solo podemos concluir que la terapia IPL no compromete la integridad estructural de la córnea ni genera

riesgos adicionales durante el procedimiento.

15.3.2. Aberrometría corneal y ocular

Las variables aberrométricas fueron recogidas de manera similar mediante el topógrafo MS-39 (CSO, Italia). En relación con la aberrometría corneal del grupo *FS-LASIK*, no se encontraron diferencias en ninguna de las variables. En el grupo *SMILE* los resultados fueron similares, a excepción del coma ($0,42 \pm 0,22 \mu\text{m}$ en el grupo estudio vs $0,22 \pm 0,13 \mu\text{m}$ en el grupo control; $p = 0,014$) y el coma-like ($0,48 \pm 0,16 \mu\text{m}$ en el grupo estudio vs $0,32 \pm 0,14 \mu\text{m}$ en el grupo control; $p = 0,012$) en el primer mes, y de las aberraciones de alto orden totales ($0,78 \pm 0,22 \mu\text{m}$ en el grupo estudio vs $0,93 \pm 0,23 \mu\text{m}$ en el grupo control; $p = 0,049$) en el tercer mes. Finalmente el análisis del *tamaño muestral completo* no arrojó tampoco resultados significativos.

En cuanto a la aberrometría ocular, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, sin embargo, se aprecia una tendencia hacia un mayor valor en la función de dispersión de punto (PSF) en el grupo estudio en comparación con el grupo control tanto en los pacientes intervenidos de *FS-LASIK* como para los pacientes intervenidos de *SMILE*. Esto es debido a que los datos de esta variable en el grupo estudio presentaron mayor variabilidad respecto al control reflejándose como un rango intercuartílico más amplio.

Nuevamente, hasta el momento no existe literatura que evalúe cambios en la aberrometría corneal y ocular de pacientes sometidos a tratamiento con terapia IPL. Sin embargo, es relevante mencionar estudios previos que han abordado la relación entre ojo seco y aberrometría corneal. Como mencionamos anteriormente, la mayoría de las publicaciones está a favor del aumento del número de aberraciones de alto orden en pacientes con ojo seco, relacionado con la inestabilidad de la película lagrimal (Rhee et al., 2022).

Un estudio realizado por Lin et al. (Lin, Carrel, Wang, Lin, y Hu, 2005) aporta información interesante al respecto. En este análisis prospectivo se estudiaron 120 pacientes divididos en tres grupos: pacientes sanos, pacientes con ojo seco y pacientes postoperados de *LASIK*. Se realizó un análisis de las aberraciones corneales inmediatamente después del parpadeo, inmediatamente antes del tiempo de ruptura de la película lagrimal y después de la aplicación de suero salino. Los resultados mostraron que en el grupo de pacientes postoperados de *LASIK*, las

aberraciones de alto orden eran mayores en todo momento en comparación con los ojos normales y los pacientes con ojo seco. Sin embargo, en el grupo de pacientes intervenidos de LASIK, los cambios en las aberraciones a lo largo del tiempo de parpadeo no fueron significativos, al contrario que en el grupo de pacientes normales y con ojo seco, que presentaron un aumento de las aberraciones segundos después del parpadeo.

Los investigadores sugirieron que las aberraciones de la córnea anterior inducidas por la inestabilidad de la película lagrimal eran pequeñas en comparación con las aberraciones inducidas por la cirugía LASIK previa. Esto implica que las alteraciones causadas por la cirugía refractiva podrían ser más significativas en términos de aberraciones corneales.

Con base a nuestros datos, podemos concluir que la terapia IPL no induce aumentos significativos en la aberrometría ocular en comparación con el no tratamiento. Aunque se observó un aumento significativo de las aberraciones de alto orden totales en el brazo control a los 3 meses en el grupo SMILE, también se observó un aumento del coma y el coma-like al mes en el grupo experimental. Por lo tanto, debemos de asumir que estas diferencias posiblemente han sido causadas por la cirugía actuando como factor confusor y no tanto por la terapia de luz pulsada.

En cuanto a los datos obtenidos de la función de dispersión del punto, es necesario tener en cuenta que el tamaño muestral fue pequeño, lo que limita la capacidad de realizar conclusiones basadas en estos resultados, lo que si destaca es la gran variabilidad en la variable. Es importante considerar esta mayor variabilidad y reconocer que la terapia IPL puede tener efectos diferentes en diferentes pacientes o considerar la posibilidad de que otros factores puedan estar influyendo en los resultados.

16 | Limitaciones del estudio

Nuestra investigación se vió afectada por ciertas limitaciones que es importante mencionar. En primer lugar, la más importante de todas ellas fue el **pequeño tamaño muestral**. Encontramos dificultades en el reclutamiento suficiente de participantes, lo cual limitó la detección de diferencias para probar nuestras hipótesis. Aunque pudimos observar diferencias estadísticamente significativas en las variables de ojo seco a pesar de nuestra muestra pequeña, un tamaño muestral mayor habría permitido realizar un análisis de subgrupos más preciso según el tipo de cirugía (ya sea FS-LASIK o SMILE) y según el error refractivo inicial.

También debemos mencionar el **sesgo de aleatorización** que se produjo en la variable que determina la calidad de la secreción meibomiana. Esto resultó en diferencias estadísticas significativas entre los pacientes del grupo experimental y el grupo de control al inicio del ensayo. Este sesgo podría haberse solucionado aumentando el tamaño muestral.

El **sesgo del observador** también es una preocupación en nuestro estudio. Aunque la mayoría de las exploraciones se llevaron a cabo de manera objetiva y ya habían sido validadas previamente, también incluimos variables de medición subjetiva, como la escala Oxford de tinción corneal y la calidad de la secreción meibomiana. Aunque estas medidas fueron recopiladas por un observador enmascarado, contar con un segundo observador enmascarado para disminuir la variabilidad podría haber mejorado la fiabilidad de las mediciones y confirmado los datos de manera más confiable.

A pesar de estas limitaciones, debemos destacar como fortaleza de nuestra tesis doctoral su diseño como ensayo clínico controlado y aleatorizado y su rigurosa metodología, la cual nos ha permitido obtener resultados significativos y relevantes.

17 | Líneas de investigación futura

Dado que nuestro estudio ha identificado el limitado tamaño muestral como el principal desafío, nuestro objetivo principal para el futuro es continuar en la misma línea y ampliar los pacientes reclutados. De esta manera, podremos realizar un análisis más detallado por subgrupos, teniendo en cuenta el tipo de cirugía refractiva láser corneal y otros factores relevantes. Nuestra intención es reducir los criterios de exclusión para poder identificar mejor qué tipo de pacientes podrían obtener mayores beneficios de la terapia IPL, ya sea aquellos con un diagnóstico previo de ojo seco y blefaritis, pacientes de mayor edad o aquellos que requieren mayores ablaciones estromales durante la cirugía.

En nuestra segunda línea de investigación futura, nos proponemos aplicar la terapia IPL a otras técnicas de cirugía láser corneal refractiva, como la queratectomía fotorrefractiva (PRK). Para este nuevo enfoque hemos planteado modificar la metodología del ensayo de tal manera que la terapia IPL se aplicaría solo en uno de los ojos del paciente, mientras que el ojo contrario serviría como su propio control.

Con esto queremos buscar resultados más sólidos y generalizados que respalden el uso de la terapia con IPL así como la seguridad y eficacia de la técnica en este tipo de pacientes, además de seleccionar tratamientos personalizados para el tipo de demandas.

Parte VI

Conclusiones

Conclusiones

1. La terapia de Luz Pulsada Intensa aplicada perioperatoriamente a la cirugía refractiva láser corneal conlleva mejoras significativas en los parámetros objetivos de la superficie ocular observando una mejora notable en el menisco lagrimal, el tiempo de ruptura no invasivo de la lágrima y la meibografía de párpados superiores e inferiores. Además, los pacientes sometidos a la terapia IPL muestran una disminución significativa en los síntomas de sequedad ocular del postoperatorio temprano, tal como se evaluó mediante el cuestionario OSDI.
2. La terapia IPL perioperatoria muestra resultados equivalentes frente al no tratamiento en términos de eficacia, seguridad y predictibilidad con una mayor estabilidad refractiva a los 3 y 6 meses tras la cirugía.
3. A nivel topográfico y aberrométrico, la terapia IPL aplicada perioperatoriamente es equivalente a la no aplicación de tratamiento en pacientes sometidos a cirugía refractiva láser corneal, no introduciendo cambios adversos en la topografía corneal ni en las aberraciones visuales de los pacientes.
4. En términos de calidad de imagen retiniana evaluada mediante aberrometría ocular y sensibilidad al contraste, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con terapia IPL perioperatoria y aquellos sin tratamiento, por lo que la terapia IPL no influye negativamente en la calidad de la visión en estos aspectos.
5. La terapia IPL aplicada perioperatoriamente a la cirugía refractiva láser corneal es una técnica segura y eficaz que no asocia efectos deletéreos. Su protocolo de aplicación directamente sobre los párpados superiores sin el uso de protector de superficie corneal ni adhesivos oculares es seguro en pacientes recién intervenidos de cirugía refractiva láser corneal.

Referencias bibliográficas

- Abetz, L., Rajagopalan, K., Mertzanis, P., Begley, C., Barnes, R., Chalmers, R., y of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL) Study Group, I. (2011). Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (ideel) questionnaire, a patient-reported outcomes (pro) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients. *Health and Quality of life Outcomes*, 9, 1–16.
- Abou Shousha, M., Wang, J., Kontadakis, G., Feuer, W., Canto, A. P., Hoffmann, R., y Perez, V. L. (2020). Corneal epithelial thickness profile in dry-eye disease. *Eye*, 34(5), 915–922.
- Akhmanov, S. A., Vysloukh, V. A., y Chirkin, A. S. (1988). Optics of femtosecond laser pulses. *MoIzN*.
- Al-Balbeesi, A. O., Almukhadeb, E. A., Halawani, M. R., Saif, G. A. B., y Al Mansouri, S. M. (2019). Manifestations of ocular rosacea in females with dark skin types. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 33(2), 135–141.
- Albietz, J. M., Lenton, L. M., y McLennan, S. G. (2004). Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *Journal of OCataract and Refractive Surgery*, 30(3), 675–84.
- Albietz, J. M., y Schmid, K. L. (2018). Intense pulsed light treatment and meibomian gland expression for moderate to advanced meibomian gland dysfunction. *Clinical and Experimental Optometry*, 101(1), 23–33.
- Alió, J. L., Muftuoglu, O., Ortiz, D., Artola, A., Pérez-Santonja, J. J., De Luna, G. C., ... Garcia, M. J. (2008). Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia of more than- 6 diopters. *American journal of ophthalmology*, 145(1), 37–45.
- Alio, J. L., Ortiz, D., Muftuoglu, O., y Garcia, M. J. (2009). Ten years after photorefractive keratectomy (prk) and laser in situ keratomileusis (lasik) for moderate to high myopia (control-matched study). *British Journal of Ophthalmology*, 93(10), 1313–1318.
- Alio Del Barrio, J., Canto-Cerdan, M., El Bahrawy, M., Casanova, L., García, M. J., Cavas, F., y Alió, J. L. (2022). Corneal stromal thickness changes after myopic laser corneal refractive surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 48(3), 334–341.
- Alió Del Barrio, J. L., Parafita-Fernandez, A., Canto-Cerdan, M., Alio, J. L., y Teus, M. (2021). Evolution of corneal thickness and optical density after laser in situ keratomileusis versus

- small incision lenticule extraction for myopia correction. *British Journal of Ophthalmology*, 105(12), 1656–1660.
- Alió del Barrio, J. L., Wilkins, M., Cochener, B., Ang, M., y cols. (2019). Refractive surgery. *The Lancet*, 393(10185), 2085–2098.
- Anderson, R. R., y Parrish, J. A. (1983). Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*, 220(4596), 524–527.
- Arita, R., Fukuoka, S., y Morishige, N. (2019). Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *The Ocular Surface*, 17(1), 104–110.
- Babilas, P., Schreml, S., Szeimies, R.-M., y Landthaler, M. (2010). Intense pulsed light (ipl): a review. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 42(2), 93–104.
- Barraquer, J. (1964). Queratomileusis para la correccion de la miopia. *Arch Soc Am Oftalmol Optom*, 5, 27–48.
- Belmonte, C., Acosta, M. C., y Gallar, J. (2004). Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Experimental eye research*, 78(3), 513–525.
- Berger, R. E., y Corrsin, S. (1974). A surface tension gradient mechanism for driving the pre-corneal tear film after a blink. *Journal of biomechanics*, 7(3), 225–238.
- Best, N., Drury, L., y Wolffsohn, J. (2012). Clinical evaluation of the oculus keratograph. *Contact lens and anterior eye*, 35(4), 171–174.
- Bhamla, M. S., Nash, W. L., Elliott, S., y Fuller, G. G. (2015). Influence of lipid coatings on surface wettability characteristics of silicone hydrogels. *Langmuir*, 31(13), 3820–3828.
- Bijur, P. E., Silver, W., y Gallagher, E. J. (2001). Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Academic emergency medicine*, 8(12), 1153–1157.
- Bilkhu, P. S., Naroo, S. A., y Wolffsohn, J. S. (2014). Randomised masked clinical trial of the mgdtx eyebag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye. *British Journal of Ophthalmology*, 98(12), 1707–1711.
- Botek, A. A., y Lookingbill, D. P. (2001). of sebaceous glands. *The Biology of the Skin*, 87.
- Bower, K. S., Sia, R. K., Ryan, D. S., Mines, M. J., y Dartt, D. A. (2015). Chronic dry eye in photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: manifestations, incidence, and predictive factors. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 41(12), 2624–2634.
- Brar, V. (2019). *2019-2020 basic and clinical science course, section 02: Fundamentals and*

- principles of ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology. Descargado de <https://books.google.es/books?id=5kF8zQEACAAJ>
- Braun, R. J., King-Smith, P. E., Begley, C., Li, L., y Gewecke, N. (2015). Dynamics and function of the tear film in relation to the blink cycle. *Progress in retinal and eye research*, 45, 132–164.
- Bron, A. J., Abelson, M. B., Ousler, G., Pearce, E., Tomlinson, A., Yokoi, N., ... others (2007). Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocular Surface*, 5(2), 108–152.
- Bron, A. J., Evans, V. E., y Smith, J. A. (2003). Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*, 22(7), 640–650.
- Buratto, L., Ferrari, M., y Genisi, C. (1993). Myopic keratomileusis with the excimer laser: one-year follow up. *Journal of Refractive Surgery*, 9(1), 12–19.
- Butovich, I. A. (2017). Meibomian glands, meibum, and meibogenesis. *Experimental eye research*, 163, 2–16.
- Bye, L., Modi, N., y Stanford, M. (2013). *Basic sciences for ophthalmology*. OUP Oxford. Descargado de <https://books.google.es/books?id=Sb0dAAAAQBAJ>
- Calvillo, M. P., McLaren, J. W., Hodge, D. O., y Bourne, W. M. (2004). Corneal reinnervation after lasik: prospective 3-year longitudinal study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 45(11), 3991–3996.
- Canto-Cerdan, M., El Bahrawy, M., Alió, J. L., Casanova, L., García, M. J., Al-Amri, S. A. J., ... Alió del Barrio, J. L. (2022). Corneal epithelium thickness and refractive changes after myopic laser corneal refractive surgery. *Journal of Refractive Surgery*, 38(9), 602–608.
- Caravaca, A., Del Barrio, J. A., Hergueta, M. M., y Amesty, M. (2022). Intense pulsed light combined with meibomian gland expression for chalazion management. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, 97(9), 490–496.
- Chen, Y., Li, J., Wu, Y., Lin, X., Deng, X., y Yun-e, Z. (2021). Comparative evaluation in intense pulsed light therapy combined with or without meibomian gland expression for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Current Eye Research*, 46(8), 1125–1131.
- Cher, I. (2008). A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *The ocular surface*, 6(2), 79–86.

- Cher, I. (2014). Ocular surface concepts: development and citation. *The ocular surface*, 12(1), 10.
- Chhadva, P., Goldhardt, R., y Galor, A. (2017). Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology*, 124(11), S20–S26.
- Choi, M., Han, S. J., Ji, Y. W., Choi, Y. J., Jun, I., Alotaibi, M. H., ... others (2019). Meibum expressibility improvement as a therapeutic target of intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction and its association with tear inflammatory cytokines. *Scientific reports*, 9(1), 7648.
- Chun, Y. S., Yoon, W. B., Kim, K. G., y Park, I. K. (2014). Objective assessment of corneal staining using digital image analysis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(12), 7896–7903.
- Clinch, T. E., Benedetto, D. A., Felberg, N. T., y Laibson, P. R. (1983). Schirmer's test: a closer look. *Archives of ophthalmology*, 101(9), 1383–1386.
- Cm, M. (2001). Development of the 25-item national eye institute visual function questionnaire. *Arch Ophthalmol*, 119, 1050–1058.
- Cote, S., Zhang, A. C., Ahmadzai, V., Maleken, A., Li, C., Oppedisano, J., ... Downie, L. E. (2020). Intense pulsed light (ipl) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
- Craig, J. P., Chen, Y.-H., y Turnbull, P. R. (2015). Cumulative effect of intense pulsed light (ipl) therapy for meibomian gland dysfunction (mgd) confirmed in prospective, double-masked, placebo-controlled trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(7), 6194–6194.
- Craig, J. P., Nichols, K. K., Akpek, E. K., Caffery, B., Dua, H. S., Joo, C.-K., ... others (2017). Tfos dewes ii definition and classification report. *The ocular surface*, 15(3), 276–283.
- Craig, J. P., y Tomlinson, A. (1997). Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optometry and Vision Science*, 74(1), 8–13.
- Cui, X., Hong, J., Wang, F., Deng, S. X., Yang, Y., Zhu, X., ... Xu, J. (2014). Assessment of corneal epithelial thickness in dry eye patients. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 91(12), 1446.
- Dailey, R. A., Saulny, S. M., y Sullivan, S. A. (2002). Müller muscle–conjunctival resection: effect on tear production. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 18(6), 421–425.
- Damgaard Iben B., F. M. H. H. M. M. J. S., Ang Marcus. (2018). Intraoperative patient

- experience and postoperative visual quality after smile and lasik in a randomized, paired-eye, controlled study. *Journal of Refractive Surgery*, 34(2), 92–9.
- DelMonte, D. W., y Kim, T. (2011). Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 37(3), 588–598.
- Demirok, A., Ozgurhan, E. B., Agca, A., Kara, N., Bozkurt, E., Cankaya, K. I., y Yilmaz, O. F. (2013). Corneal sensation after corneal refractive surgery with small incision lenticule extraction. *Optometry and Vision Science*, 90(10), 1040–1047.
- Denoyer, A., Landman, E., Trinh, L., Faure, J.-F., Auclin, F., y Baudouin, C. (2015). Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus lasik. *Ophthalmology*, 122(4), 669–676.
- Donnenfeld, E. D., Solomon, K., Perry, H. D., Doshi, S. J., Ehrenhaus, M., Solomon, R., y Biser, S. (2003). The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after lasik. *Ophthalmology*, 110(5), 1023–1029.
- Dupps Jr, W. J., y Wilson, S. E. (2006). Biomechanics and wound healing in the cornea. *Experimental eye research*, 83(4), 709–720.
- Edward, Y., Leung, A., Rao, S., y Lam, D. S. (2000). Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology*, 107(12), 2131–2135.
- Elmohamady, M. N., Abdelghaffar, W., Daifalla, A., y Salem, T. (2018). Evaluation of femtosecond laser in flap and cap creation in corneal refractive surgery for myopia: a 3-year follow-up. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 12, 935.
- Erie, J. C., McLaren, J. W., Hodge, D. O., y Bourne, W. M. (2005). Recovery of corneal subbasal nerve density after prk and lasik. *American journal of ophthalmology*, 140(6), 1059–1064.
- Fitzpatrick, T. (1975). Sun and skin. *Journal de Medecine Esthetique*, 2, 33–34.
- Foulks, G. N. (2007). The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Survey of ophthalmology*, 52(4), 369–374.
- Gao, S., Li, S., Liu, L., Wang, Y., Ding, H., Li, L., y Zhong, X. (2014). Early changes in ocular surface and tear inflammatory mediators after small-incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *PloS one*, 9(9), e107370.
- Garg, A., Donnenfeld, E., y Sheppard, J. (2008). *Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular/ dry eye and other disorders of the ocular surface: Diagnostico y tratamiento en xerodacriologia/ xerodacriologia diagnosis and treatment*. Editorial Medica

- Panamericana Sa de. Descargado de <https://books.google.es/books?id=IK2QjcwtxnsC>
- Ge, J., Liu, N., Wang, X., Du, Y., Wang, C., Li, Z., ... Wang, L. (2020). Evaluation of the efficacy of optimal pulsed technology treatment in patients with cataract and meibomian gland dysfunction in the perioperative period. *BMC ophthalmology*, 20(1), 1–9.
- Geerling, G., Baudouin, C., Aragona, P., Rolando, M., Boboridis, K. G., Benítez-del Castillo, J. M., ... others (2017). Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction: Proceedings of the ocean group meeting. *The Ocular Surface*, 15(2), 179–192.
- Giannaccare, G., Taroni, L., Senni, C., y Scorcia, V. (2019). Intense pulsed light therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction: Current perspectives. *Clinical Optometry*, 11, 113.
- Goldman, M. P. (1997). Treatment of benign vascular lesions with the photoderm vl high-intensity pulsed light source. *Advances in dermatology*, 13, 503–521.
- González-Rodríguez, A., y Lorente-Gual, R. (2015). Indicaciones actuales y nuevas aplicaciones de los sistemas de luz pulsada intensa. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 106(5), 350–364.
- Greiner, J. V., Glonek, T., Korb, D. R., Whalen, A. C., Hebert, E., Hearn, S. L., ... Leahy, C. D. (1998). Volume of the human and rabbit meibomian gland system. En *Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes 2* (pp. 339–343). Springer.
- Grubbs Jr, J. R., Tolleson-Rinehart, S., Huynh, K., y Davis, R. M. (2014). A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea*, 33(2), 215.
- Guerin, M. B., Darcy, F., O'Connor, J., y O'Keeffe, M. (2012). Excimer laser photorefractive keratectomy for low to moderate myopia using a 5.0 mm treatment zone and no transitional zone: 16-year follow-up. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 38(7), 1246–1250.
- Gupta, P. K., Vora, G. K., Matossian, C., Kim, M., y Stinnett, S. (2016). Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 51(4), 249–253.
- Gupta, V., y Sharma, V. K. (2019). Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clinics in dermatology*, 37(5), 430–436.
- Hamill, M. (2020). *2020-2021 basic and clinical science course (bcsc), section 13: Refractive surgery*. American Academy Of Ophthalmology. Descargado de <https://books>

[.google.es/books?id=oVCuzQEACAAJ](https://books.google.es/books?id=oVCuzQEACAAJ)

- He, M., Huang, W., y Zhong, X. (2015). Central corneal sensitivity after small incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted lasik for myopia: a meta-analysis of comparative studies. *BMC ophthalmology*, 15(1), 1–6.
- Helena, M. C., Baerveldt, F., Kim, W.-J., y Wilson, S. E. (1998). Keratocyte apoptosis after corneal surgery. *Investigative ophthalmology & visual science*, 39(2), 276–283.
- Herbaut, A., Liang, H., Denoyer, A., Baudouin, C., y Labbé, A. (2019). Tear film analysis and evaluation of optical quality: A review of the literature. *Journal francais d'ophtalmologie*, 42(2), e21–e35.
- Holland, E. J., Luchs, J., Karpecki, P. M., Nichols, K. K., Jackson, M. A., Sall, K., ... Shojajei, A. (2017). Lifitegrast for the treatment of dry eye disease: results of a phase iii, randomized, double-masked, placebo-controlled trial (opus-3). *Ophthalmology*, 124(1), 53–60.
- Hong, J., Sun, X., Wei, A., Cui, X., Li, Y., Qian, T., ... Xu, J. (2013). Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*, 32(5), 716–721.
- Hovanesian, J. A., Shah, S. S., y Maloney, R. K. (2001). Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 27(4), 577–584.
- Huang, F.-C., Tseng, S.-H., Shih, M.-H., y Chen, F. K. (2002). Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology*, 109(10), 1934–1940.
- Hwang, H. S., Parfitt, G. J., Brown, D. J., y Jester, J. V. (2017). Meibocyte differentiation and renewal: Insights into novel mechanisms of meibomian gland dysfunction (mgd). *Experimental eye research*, 163, 37–45.
- Jones, L., Downie, L. E., Korb, D., Benitez-del Castillo, J. M., Dana, R., Deng, S. X., ... others (2017). Tfos dewes ii management and therapy report. *The ocular surface*, 15(3), 575–628.
- Jung, J. W., Han, S. J., Nam, S. M., Kim, T.-i., Kim, E. K., y Seo, K. Y. (2016). Meibomian gland dysfunction and tear cytokines after cataract surgery according to preoperative meibomian gland status. *Clinical & experimental ophthalmology*, 44(7), 555–562.
- Jung, J. W., Kim, J. Y., Chin, H. S., Suh, Y. J., Kim, T.-i., y Seo, K. Y. (2017). Assessment of meibomian glands and tear film in post-refractive surgery patients. *Clinical & experi-*

- mental ophthalmology*, 45(9), 857–866.
- Kanellopoulos, A. J., y Asimellis, G. (2014). In vivo 3-dimensional corneal epithelial thickness mapping as an indicator of dry eye: preliminary clinical assessment. *American journal of ophthalmology*, 157(1), 63–68.
- Kim, H. M., Eom, Y., y Song, J. S. (2018). The relationship between morphology and function of the meibomian glands. *Eye & contact lens*, 44(1), 1–5.
- Kimball, S. H., King-Smith, P. E., y Nichols, J. J. (2010). Evidence for the major contribution of evaporation to tear film thinning between blinks. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(12), 6294–6297.
- King-Smith, P. E., Fink, B. A., Fogt, N., Nichols, K. K., Hill, R. M., y Wilson, G. S. (2000). The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Investigative ophthalmology & visual science*, 41(11), 3348–3359.
- King-Smith, P. E., Hinel, E. A., y Nichols, J. J. (2010). Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(5), 2418–2423.
- Kling, S., y Hafezi, F. (2017). Corneal biomechanics—a review. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 37(3), 240–252.
- Koh, S., Maeda, N., Hirohara, Y., Mihashi, T., Ninomiya, S., Bessho, K., ... Tano, Y. (2006). Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in normal subjects. *Investigative ophthalmology & visual science*, 47(8), 3318–3324.
- Koh, S., Maeda, N., Hori, Y., Inoue, T., Watanabe, H., Hirohara, Y., ... Tano, Y. (2008). Effects of suppression of blinking on quality of vision in borderline cases of evaporative dry eye. *Cornea*, 27(3), 275–278.
- Koh, S., Maeda, N., Ikeda, C., Asonuma, S., Ogawa, M., Hiraoka, T., ... Nishida, K. (2017). The effect of ocular surface regularity on contrast sensitivity and straylight in dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science*, 58(5), 2647–2651.
- Kojima, T. (2018). Contact lens-associated dry eye disease: recent advances worldwide and in japan. *Investigative ophthalmology & visual science*, 59(14), DES102–DES108.
- Korb, D. R., y Henriquez, A. (1980). Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *Journal of the American Optometric Association*, 51(3), 243.
- Koshimizu, J., Dhanuka, R., y Yamaguchi, T. (2010). Ten-year follow-up of photorefractive keratectomy for myopia. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*,

248(12), 1817–1825.

- Krachmer, J., Mannis, M., y Holland, E. (2010). Cornea. fundamentals, diagnosis and management.-cornea 3rd edition. *Cornea 3rd edition*.
- Lallemant, F., Schmitt, M., Bourges, J.-L., Gurny, R., Benita, S., y Garrigue, J.-S. (2017). Cyclosporine a delivery to the eye: a comprehensive review of academic and industrial efforts. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 117, 14–28.
- Lam, H., Bleiden, L., De Paiva, C. S., Farley, W., Stern, M. E., y Pflugfelder, S. C. (2009). Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *American journal of ophthalmology*, 147(2), 198–205.
- Lee, B. H., McLaren, J. W., Erie, J. C., Hodge, D. O., y Bourne, W. M. (2002). Reinnervation in the cornea after lasik. *Investigative ophthalmology & visual science*, 43(12), 3660–3664.
- Lee, D. H., Chung, H. S., Jeon, Y. C., Boo, S. D., Yoon, Y. D., y Kim, J. G. (2005). Photorefractive keratectomy with intraoperative mitomycin-c application. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 31(12), 2293–2298.
- Lee, J. B., Ryu, C. H., Kim, J.-H., Kim, E. K., y Kim, H. B. (2000). Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 26(9), 1326–1331.
- Lee, J. K., Nkyekyer, E. W., y Chuck, R. S. (2009). Microkeratome complications. *Current opinion in ophthalmology*, 20(4), 260–263.
- Lemp, A., y cols. (1995). Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *Eye & Contact Lens*, 21(4), 221–232.
- Lemp, M. A., Bron, A. J., Baudouin, C., del Castillo, J. M. B., Geffen, D., Tauber, J., ... Sullivan, B. D. (2011). Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *American journal of ophthalmology*, 151(5), 792–798.
- Lemp, M. A., y Foulks, G. N. (2007). The definition and classification of dry eye disease. *Ocul Surf*, 5(2), 75–92.
- L'Esperance Jr, F., Taylor, D. M., Del Pero, R. A., Roberts, A., Gigstad, J., Stokes, M., ... others (1988). Human excimer laser corneal surgery: preliminary report. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 86, 208.
- Li, M., Zhao, J., Shen, Y., Li, T., He, L., Xu, H., ... Zhou, X. (2013). Comparison of dry eye and corneal sensitivity between small incision lenticule extraction and femtosecond lasik for myopia. *PloS one*, 8(10), e77797.

- Li, Q., Fu, T., Yang, J., Wang, Q.-l., y Li, Z.-E. (2015). Ocular surface changes after strabismus surgery with different incisions. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 253(3), 431–438.
- Li, X.-M., Hu, L., Hu, J., y Wang, W. (2007). Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. *Cornea*, 26, S16–S20.
- Lin, Y.-Y., Carrel, H., Wang, I.-J., Lin, P.-J., y Hu, F.-R. (2005). *Effect of tear film break-up on higher order aberrations of the anterior cornea in normal, dry, and post-lasik eyes* (Vol. 21) (n.º 5). Slack Incorporated Thorofare, NJ.
- Linna, T. U., Vesaluoma, M. H., Pérez-Santonja, J. J., Petroll, W. M., Alió, J. L., y Tervo, T. M. (2000). Effect of myopic lasik on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Investigative ophthalmology & visual science*, 41(2), 393–397.
- Liu, Z., y Pflugfelder, S. C. (1999). Corneal thickness is reduced in dry eye. *Cornea*, 18(4), 403–407.
- Ma KK, M. E. (2022). Corneal sensitivity and patient-reported dry eye symptoms in a prospective randomized contralateral-eye trial comparing laser in situ keratomileusis and small incision lenticule extraction. *American Journal of Ophthalmology*, 241, 248–53.
- Manche, E. E., Carr, J. D., Haw, W. W., y Hersh, P. S. (1998). Excimer laser refractive surgery. *Western journal of medicine*, 169(1), 30.
- Martínez-Hergueta, M. C., Alió del Barrio, J. L., Canto-Cerdan, M., y Amesty, M. A. (2022). Efficacy and safety of intense pulsed light direct eyelid application. *Scientific Reports*, 12(1), 1–7.
- Mathews, P. M., Karakus, S., Agrawal, D., Hindman, H. B., Ramulu, P. Y., y Akpek, E. K. (2017). Tear osmolarity and correlation with ocular surface parameters in patients with dry eye. *Cornea*, 36(11), 1352–1357.
- Mayorga, M. T., y Rodríguez, M. F. (2010). Ojo seco y cambios citológicos en la conjuntiva en pacientes sometidos a cirugía lasik. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular*, 8(1), 53–64.
- McDonald, M. B., Kaufman, H. E., Frantz, J. M., Shofner, S., Salmeron, B., y Klyce, S. D. (1989). Excimer laser ablation human eye. *Archives of ophthalmology*, 107(5), 641–642.
- McFadden, G. B., Smith, C., Fink, B. A., Nichols, J. J., y Braun, R. J. (2009). The contribution of lipid layer movement to tear film thinning and breakup. *Investigative Ophthalmology*

- & *Visual Science*, 50(Investigative Ophthalmology & Visual Science).
- Meibom, H. (1992). *De vasis palpebrarum novis epistolae helmestadi: Typis & sumptibus. Helmstadt, Germany: Henningi Mulleri, 1666.*
- Mian, S. I., Shtein, R. M., Nelson, A., y Musch, D. C. (2007). Effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(7), 1190–1194.
- Miller, K. L., Walt, J. G., Mink, D. R., Satram-Hoang, S., Wilson, S. E., Perry, H. D., . . . Pflugfelder, S. C. (2010). Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Archives of ophthalmology*, 128(1), 94–101.
- Mishima, S., y Maurice, D. (1961). The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Experimental eye research*, 1(1), 39–45.
- Mizoguchi, S., Iwanishi, H., Arita, R., Shirai, K., Sumioka, T., Kokado, M., . . . Saika, S. (2017). Ocular surface inflammation impairs structure and function of meibomian gland. *Experimental eye research*, 163, 78–84.
- Mogilevskyy, S. Y., Zhovtoshtan, M. Y., y Bushuyeva, O. (2023). Persistent dry eye syndrome after and late functional outcomes of excimer laser correction for myopia. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*(1).
- Montés-Micó, R. (2007). Role of the tear film in the optical quality of the human eye. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(9), 1631–1635.
- Montés-Micó, R., Alió, J. L., y Charman, W. N. (2005). Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(5), 1615–1619.
- Montés-Micó, R., Alió, J. L., Munoz, G., y Charman, W. N. (2004). Temporal changes in optical quality of air–tear film interface at anterior cornea after blink. *Investigative ophthalmology & visual science*, 45(6), 1752–1757.
- Montés-Micó, R., Cáliz, A., y Alió, J. L. (2004a). Changes in ocular aberrations after instillation of artificial tears in dry-eye patients. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 30(8), 1649–1652.
- Montés-Micó, R., Cáliz, A., y Alió, J. L. (2004b). Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *Journal of Refractive Surgery*, 20(3), 243–247.
- Moshirfar, M., Desautels, J. D., Walker, B. D., Murri, M. S., Orry, C., y Phillip Sr, C. (2018). Mechanisms of optical regression following corneal laser refractive surgery: epithelial and stromal responses. *Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology*,

7(1), 1.

- Mühlbauer, W., Nath, G., y Kreitmair, A. (1976). Treatment of capillary hemangiomas and nevi flammei with light. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie*, 91.
- Na, K.-S., Chung, S.-H., Kim, J. K., Jang, E. J., Lee, N. R., y Joo, C.-K. (2012). Comparison of lasik and surface ablation by using propensity score analysis: a multicenter study in korea. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(11), 7116–7121.
- Nettune, G. R., y Pflugfelder, S. C. (2010). Post-lasik tear dysfunction and dysesthesia. *The ocular surface*, 8(3), 135–145.
- Ngo, W., Situ, P., Keir, N., Korb, D., Blackie, C., y Simpson, T. (2013). Psychometric properties and validation of the standard patient evaluation of eye dryness questionnaire. *Cornea*, 32(9), 1204–1210.
- Nichols, K. K., Foulks, G. N., Bron, A. J., Glasgow, B. J., Dogru, M., Tsubota, K., . . . Sullivan, D. A. (2011). The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(4), 1922–1929.
- Nichols, K. K., Nichols, J. J., y Mitchell, G. L. (2004). The reliability and validity of mcmonnies dry eye index. *Cornea*, 23(4), 365–371.
- Nicolaides, N., Kaitaranta, J. K., Rawdah, T. N., Macy, J. I., Boswell, F., y Smith, R. (1981). Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Investigative ophthalmology & visual science*, 20(4), 522–536.
- Obata, H. (2002). Anatomy and histopathology of human meibomian gland. *Cornea*, 21, S70–S74.
- Pak, J. H., Lee, S. Y., Tchah, H., y cols. (2004). Mitomycin c-induced reduction of keratocytes and fibroblasts after photorefractive keratectomy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 45(9), 2978–2984.
- Pallikaris, I. G., Kalyvianaki, M. I., Katsanevaki, V. J., y Ginis, H. S. (2005). Epi-lasik: preliminary clinical results of an alternative surface ablation procedure. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 31(5), 879–885.
- Pallikaris, L. G., Papatzanaki, M. E., Stathi, E. Z., Frenschok, O., y Georgiadis, A. (1990). Laser in situ keratomileusis. *Lasers in surgery and medicine*, 10(5), 463–468.
- Pazo, E. E., Huang, H., Fan, Q., Zhang, C., Yue, Y., Yang, L., . . . He, W. (2021). Intense pulse light for treating post-lasik refractory dry eye. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surg .*, 39(3), 155–163.

- Piyacomn, Y., Kasetsuwan, N., Reinprayoon, U., Satitpitakul, V., y Tesapirat, L. (2020). Efficacy and safety of intense pulsed light in patients with meibomian gland dysfunction—a randomized, double-masked, sham-controlled clinical trial. *Cornea*, 39(3), 325–332.
- Qin, G., Chen, J., Li, L., Zhang, Q., Xu, L., Yu, S., ... Pazo, E. E. (2023). Efficacy of intense pulsed light therapy on signs and symptoms of dry eye disease: A meta-analysis and systematic review. *Indian Journal of Ophthalmology*, 71(4), 1316–1325.
- Rhee, J., Chan, T. C.-Y., Chow, S. S.-W., Di Zazzo, A., Inomata, T., Shih, K. C., y Tong, L. (2022). A systematic review on the association between tear film metrics and higher order aberrations in dry eye disease and treatment. *Ophthalmology and Therapy*, 11(1), 35–67.
- Ridder III, W. H., LaMotte, J., Hall Jr, J. Q., Sinn, R., Nguyen, A. L., y Abufarie, L. (2009). Contrast sensitivity and tear layer aberrometry in dry eye patients. *Optometry and Vision Science*, 86(9), E1059–E1068.
- Rodriguez, A., Alio, J., y Rodriguez-Prats, J. (2006). Decrease in goblet cell density following lasik as a cause of dry eye post surgery. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(13), 273–273.
- Rolando, M., Iester, M., Macrí, A., y Calabria, G. (1998). Low spatial-contrast sensitivity in dry eyes. *Cornea*, 17(4), 376–379.
- Rong, B., Tang, Y., Tu, P., Liu, R., Qiao, J., Song, W., ... Yan, X. (2018). Intense pulsed light applied directly on eyelids combined with meibomian gland expression to treat meibomian gland dysfunction. *Photomedicine and laser surgery*, 36(6), 326–332.
- Ruiz, L., y Rowsey, J. (1988). A new refractive surgical approach: in situ keratomileusis for myopia and lamellar keratoplasty for hyperopia. *Ophthalmology*, 95(suppl), 145.
- Sabeti, S., Kheirkhah, A., Yin, J., y Dana, R. (2020). Management of meibomian gland dysfunction: a review. *Survey of Ophthalmology*, 65(2), 205–217.
- Sakane, Y., Yamaguchi, M., Yokoi, N., Uchino, M., Dogru, M., Oishi, T., ... Ohashi, Y. (2013). Development and validation of the dry eye-related quality-of-life score questionnaire. *JAMA ophthalmology*, 131(10), 1331–1338.
- Sakimoto, T., Rosenblatt, M. I., y Azar, D. T. (2006). Laser eye surgery for refractive errors. *The Lancet*, 367(9520), 1432–1447.
- Sánchez-Di Martino, D., y Oca del Valle, F. (2012). Cirugía refractiva. *Tendencias en Medicina*, 7, 87–94.

- Schiffman, R. M., Christianson, M. D., Jacobsen, G., Hirsch, J. D., y Reis, B. L. (2000). Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Archives of ophthalmology*, *118*(5), 615–621.
- Shen, Z., Zhu, Y., Song, X., Yan, J., y Yao, K. (2016). Dry eye after small incision lenticule extraction (smile) versus femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (fs-lasik) for myopia: a meta-analysis. *PLoS One*, *11*(12), e0168081.
- Solomon, K. D., De Castro, L. E. F., Sandoval, H. P., Biber, J. M., Groat, B., Neff, K. D., ... others (2009). Lasik world literature review: quality of life and patient satisfaction. *Ophthalmology*, *116*(4), 691–701.
- Solomon, K. D., de Castro Fernández, L., Sandoval, H. P., y Vroman, D. T. (2004). Comparison of wavefront sensing devices. *Ophthalmology clinics of North America*, *17*(2), 119–27.
- Song, Y., Yu, S., He, X., Yang, L., Wu, Y., Qin, G., ... others (2022). Tear film interferometry assessment after intense pulsed light in dry eye disease: A randomized, single masked, sham-controlled study. *Contact Lens and Anterior Eye*, *45*(4), 101499.
- Spadea, L., Fasciani, R., Necozone, S., y Balestrazzi, E. (2000). Role of the corneal epithelium in refractive changes following laser in situ keratomileusis for high myopia. *Journal of Refractive Surgery*, *16*(2), 133-139.
- Sridhar, M. S. (2018). Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian journal of ophthalmology*, *66*(2), 190.
- Srinivasan, S., Menzies, K., Sorbara, L., y Jones, L. (2012). Infrared imaging of meibomian gland structure using a novel keratograph. *Optometry and Vision Science*, *89*(5), 788–794.
- Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V. Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F., ... others (2017). Tfos dewes ii epidemiology report. *The ocular surface*, *15*(3), 334–365.
- Stern, D., Schoenlein, R. W., Puliafito, C. A., Dobi, E. T., Birngruber, R., y Fujimoto, J. G. (1989). Corneal ablation by nanosecond, picosecond, and femtosecond lasers at 532 and 625 nm. *Archives of ophthalmology*, *107*(4), 587–592.
- Szczotka-Flynn, L. B., Maguire, M. G., Ying, G.-s., Lin, M. C., Bunya, V. Y., Dana, R., ... others (2019). Impact of dry eye on visual acuity and contrast sensitivity: dry eye assessment and management study. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, *96*(6), 387.
- Taneri, S., Weisberg, M., y Azar, D. T. (2011). Surface ablation techniques. *Journal of Cataract*

- & *Refractive Surgery*, 37(2), 392–408.
- Taneri, S., Zieske, J. D., y Azar, D. T. (2004). Evolution, techniques, clinical outcomes, and pathophysiology of lasek: review of the literature. *Survey of ophthalmology*, 49(6), 576–602.
- Thoft, R. A., y Friend, J. (1979). Ocular surface evaluation. En *Proceedings of the symposium of the international society for corneal research, kyoto, may 12–13, 1978* (pp. 201–210).
- Toda, I. (2018). Dry eye after lasik. *Investigative ophthalmology & visual science*, 59(14), DES109–DES115.
- Tomita, M., Waring IV, G. O., Magnago, T., y Watabe, M. (2013). Clinical results of using a high-repetition-rate excimer laser with an optimized ablation profile for myopic correction in 10 235 eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 39(10), 1543–1549.
- Tomlinson, A., Bron, A. J., Korb, D. R., Amano, S., Paugh, J. R., Pearce, E. I., ... Dogru, M. (2011). The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(4), 2006–2049.
- Torres, R., Merayo-Llodes, J., Jaramillo, M., y Galvis, V. (2005). Biomecánica de la córnea. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 80(4), 215–223.
- Toyos, R., Desai, N. R., Toyos, M., y Dell, S. J. (2022). Intense pulsed light improves signs and symptoms of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: A randomized controlled study. *PLoS One*, 17(6), e0270268.
- Toyos, R., McGill, W., y Briscoe, D. (2015). Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomedicine and laser surgery*, 33(1), 41–46.
- Trokel, S. L., Srinivasan, R., y Braren, B. (1983). Excimer laser surgery of the cornea. *American journal of ophthalmology*, 96(6), 710–715.
- Uchino, M., y Schaumberg, D. A. (2013). Dry eye disease: impact on quality of life and vision. *Current ophthalmology reports*, 1, 51–57.
- VectorVision. (23 de Agosto de 2022). <https://vectorvision.com>.
- Vigo, L., Pellegrini, M., Carones, F., Scordia, V., y Giannaccare, G. (2022). Outcomes of serial sessions of activa mask combined with intense pulsed light therapy in patients with meibomian gland dysfunction. *BMC ophthalmology*, 22(1), 1–5.
- Viso, E., Gude, F., y Rodríguez-Ares, M. T. (2011). The association of meibomian gland

- dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population-based study in Spain. *Cornea*, 30(1), 1–6.
- Viso, E., Rodríguez-Ares, M. T., y Gude, F. (2009). Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes eye study). *Ophthalmic epidemiology*, 16(1), 15–21.
- Visser, N., Berendschot, T. T., Verbakel, F., Tan, A. N., de Brabander, J., y Nuijts, R. M. (2011). Evaluation of the comparability and repeatability of four wavefront aberrometers. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(3), 1302–1311.
- Wang, B., Naidu, R. K., Chu, R., Dai, J., Qu, X., y Zhou, H. (2015). Dry eye disease following refractive surgery: a 12-month follow-up of SMILE versus FS-LASIK in high myopia. *Journal of ophthalmology*, 2015.
- Wei, A., Le, Q., Hong, J., Wang, W., Wang, F., y Xu, J. (2016). Assessment of lower tear meniscus. *Optometry and Vision Science*, 93(11), 1420–1425.
- Wilson, S. E., y Ambrósio Jr, R. (2001). Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *American journal of ophthalmology*, 132(3), 405–406.
- Wu, S., Hong, J., Tian, L., Cui, X., Sun, X., y Xu, J. (2015). Assessment of bulbar redness with a newly developed keratograph. *Optometry and vision science*, 92(8), 892–899.
- Wu, Y., Xu, L., Song, Y., Zhang, Q., Qin, G., Yang, L., ... others (2022). Management of post-lasik dry eye with intense pulsed light in combination with 0.1 % sodium hyaluronate and heated eye mask. *Ophthalmology and Therapy*, 11(1), 161–176.
- Xia, L., Zhang, J., Wu, J., y Yu, K. (2016). Comparison of corneal biological healing after femtosecond lasik and small incision lenticule extraction procedure. *Current Eye Research*, 41(9), 1202–1208.
- Xu, L., Wu, Y., Song, Y., Zhang, Q., Qin, G., Yang, L., ... others (2022). Comparison between heated eye mask and intense pulsed light treatment for contact lens-related dry eye. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, 40(3), 189–197.
- Xu, Y., y Yang, Y. (2014). Dry eye after small incision lenticule extraction and lasik for myopia. *Journal of refractive surgery*, 30(3), 186–190.
- Yan, S., y Wu, Y. (2021). Efficacy and safety of intense pulsed light therapy for dry eye caused by meibomian gland dysfunction: a randomised trial. *Ann Palliat Med*, 10(7), 7857–7865.
- Yan, X., Hong, J., Jin, X., Chen, W., Rong, B., Feng, Y., ... others (2021). The efficacy of

- intense pulsed light combined with meibomian gland expression for the treatment of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: a multicenter, randomized controlled trial. *Eye & contact lens*, 47(1), 45.
- Yang, L., Pazo, E. E., Zhang, Q., Wu, Y., Song, Y., Qin, G., ... He, W. (2022). Treatment of contact lens related dry eye with intense pulsed light. *Contact Lens and Anterior Eye*, 45(2), 101449.
- Ying, G.-s., Maguire, M. G., Glynn, R., y Rosner, B. (2017). Tutorial on biostatistics: linear regression analysis of continuous correlated eye data. *Ophthalmic epidemiology*, 24(2), 130–140.
- Yokoi, N., y Georgiev, G. A. (2019). Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 63(2), 127–136.
- Zarei-Ghanavati, S., Hassanzadeh, S., Azimi Khorasani, A., Ehsaei, A., y Bakhtiari, E. (2022). Efficacy of five-flash intense pulsed light therapy technique in patients with meibomian gland dysfunction. *Clinical and Experimental Optometry*, 105(7), 687–693.
- Zeren Shen, X. S. J. Y. K. Y., Yanan Zhu. (2016). Dry eye after small incision lenticule extraction (smile) versus femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (fs-lasik) for myopia: A meta-analysis. *PloS one*, 11(12), e0168081.
- Zhao, J., Li, Y., Yu, T., Wang, W., Emmanuel, M. T., Gong, Q., y Hu, L. (2023). Anterior segment inflammation and its association with dry eye parameters following myopic smile and fs-lasik. *Annals of Medicine*, 55(1), 689–695.

Apéndices

1. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del IMO

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dun Rataçl Navarro Alemany, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del CEIm, Institut de Microcirurgia Ocular - IMO

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión de fecha 22 de Diciembre 2020 (acta nº 182/20), ha evaluado la propuesta del promotor relativa al estudio:

COD IMO 201106_156

Título: Análisis de la eficacia del tratamiento con Luz Pulsada Intensa en pacientes que serán intervenidos de cirugía refractiva láser corneal en el tratamiento y prevención de la patología de superficie ocular

Código del promotor: JPL 2020

Versión y fecha del protocolo: Versión 2 del 17 de noviembre 2020

Promotor: VISSUM ALICANTE Grupo Miranza – Contacto Dr Jorge L Alió del Barrio
Centro (s): VISSUM ALICANTE Grupo Miranza

Investigador principal y Coordinador por centro: Dr. Jorge L Alió del Barrio

Colaboradores por centro: Dra. Maria Caridad Martínez Ilergueta

Dra. Maria Alejandra Amesty

Dra. Alejandra Rodriguez

Sra. Maria Cantó

Dr. Jorge Alió Sanz

Documentación recibida:

201207, Aclaraciones_JPL 2020

Protocolo JPL 2020, versión 3 del 14 de diciembre 2020, Versión con cambios y versión sin cambios

Incluye los siguientes anexos:

- Anexo 1- Hoja de información al paciente y consentimiento informado del estudio
- Anexo 3- Informe de tratamiento de datos
- Anexo 4- Compromiso del investigador firmado, 4/11/2020
- Anexo 6- Justificación de no inclusión del seguro
- Anexo 8- Justificación de no inclusión de la clasificación de la AFMPS

Se incluyen además la siguiente documentación adjunta:

- Anexo 2- Hoja de información al Paciente y Consentimiento informado del centro
- Anexo 5- Memoria la económica firmada, 14/12/2020
- Anexo 7- Hoja de recogida de datos , versión 3 del 10/12/2020
- Cronograma, versión 3 de 10/12/2020

Figura 17.1

Que el ensayo ha sido evaluado por:

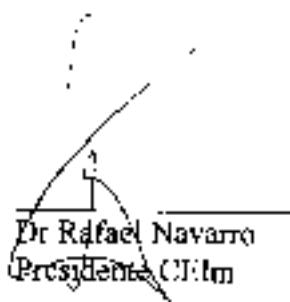
Vicepresidente	Dra. Marcela Manriquez	Farmacólogo Clínico
Secret. Adm	Sra. Carmen Mas	No sanitario
Vocales	Sra. Esther Canals	Enfermería
	Dra. Lluís Pascual	Medicina
	Dra. Miriam Barbany	Medicina- UAU
	Sr. Leandro Martínez Zurita	Jurista
	Sra. Ana Mas	No sanitario- paciente
	Sra. Carol Rovira	Farmacéutica de atención primaria
	Sra. Pilar Sabin	Farmacéutica de hospital
	Sra. Maria del Mar Mas	No sanitario- DPID

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente - Real Decreto 1090/2015- para que la decisión del CEIm sea válida

Que el CEIm INSTITUT DE MICROCIURGIA OCULAR, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento.

Que una vez valorada la documentación presentada, este Comité emite un INFORME FAVORABLE

Lo que firmo en Barcelona, a 23 de diciembre 2020



Dr. Rafael Navarro
Presidente CEIm

Figura 17.2

2. Aprobación del Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche

Dr. D. Jorge L. Alió del Barrio
Dpto. Patología y Cirugía

Elche, 17 de noviembre de 2021

Tutor/a	Jorge L. Alió del Barrio	
Alumno/a	María Caridad Martínez Hergueta	
Tipo de actividad	Otros	Doctorado
Título del proyecto	Análisis de la eficacia del tratamiento con Luz Pulsada Intensa en pacientes que serán intervenidos de cirugía refractiva láser corneal en el tratamiento y prevención de la patología de superficie ocular.	
Códigos GIS estancias donde se desarrolla la actividad	Vissum Alicante	
Evaluación riesgos laborales	Conforme	
Evaluación ética uso muestras biológicas humanas	No solicitado	
Evaluación ética humanos	Favorable (Aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del CEIm Institut de Microcirugía Ocular - IMO)	
Evaluación ética animales	No solicitado	
Registro	2021/83898	
Referencia	DPC.JAB.01.21	
Caducidad	5 años	

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

No se ha evaluado el uso de muestras biológicas humanas porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

No se ha evaluado el uso de animales en un proyecto de investigación porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

La evaluación de la participación de voluntarios humanos en un proyecto de investigación, desde el punto de vista ético, ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del CEIm Institut de Microcirugía Ocular - IMO, siendo este favorable.

Por todo lo anterior, el dictamen del CEII es **favorable**.

Atentamente,



Yolanda Miralles López
Secretaría CEII
Vicerrectorado Investigación



Domingo Orozco Beltrán
Presidente CEII
Vicerrectorado Investigación

Figura 17.3

3. Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado

**EJEMPLO DE HOJA DE
INFORMACIÓN AL PACIENTE Y
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nº de historia: _____
Nombre del paciente: _____
Oftalmólogo: _____
Fecha de entrega del consentimiento: _____
Firma del paciente: _____

Título del Estudio	Análisis de la eficacia del tratamiento con Luz Pulsada Intensa en pacientes que serán intervenidos de cirugía refractiva láser corneal en el tratamiento y prevención de la patología de superficie ocular
Código del estudio	IPL - 2020
Promotor	Jorge Luis Alió del Barrio
Investigador Principal	Jorge Luis Alió del Barrio
Centro	Vissum Alicante

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y el Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril, por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Además, puede consultar con las personas que considere oportuno

Participación voluntaria

Le invitamos a participar en el estudio sobre una tecnología de fotobiomodulación (PBM) utilizada desde hace muchos años en varios campos de la medicina (dermatología, odontología, etc.) porque se va a someter a una cirugía de corrección refractiva que en ocasiones tiene repercusiones sobre la calidad lagrimal y el ojo seco.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

Objetivo del estudio

Con este estudio pretendemos medir los signos y síntomas de la intervención sobre la lágrima y sensación de ojo seco tras la cirugía refractiva, así como también los resultados finales en la graduación y recuperación visual

Descripción del estudio

El estudio va dirigido a pacientes sin enfermedades oculares previas que desean someterse a una cirugía refractiva. La terapia de luz pulsada intensa (IPL) consiste en la emisión de una fuente de luz que desencadena un calentamiento endógeno de los párpados. Este tratamiento facilita la secreción desde las glándulas de meibomio del componente oleoso del film lagrimal, estabilizando la capa lipídica de la lágrima.

El número aproximado de sujetos que participarán en el estudio rondará los 50 pacientes. Usted será asignado de manera aleatoria a un brazo del estudio en donde se aplicará la terapia o a otro brazo del estudio, el placebo, donde

se aplicará la misma terapia pero sin el empleo de energía. Ni el médico ni el paciente sabrán cuál es el tratamiento que va a recibir.

Como parte de la investigación se le requerirá que responda a una serie de cuestionarios acerca de síntomas de ojo seco. Se podrá realizar la toma fotográfica de inflamaciones oculares o palpebrales. NO se llevará a cabo la toma de grabaciones.

Actividades del estudio

Se utilizarán 3 sesiones separadas. La primera será la semana previa a la cirugía, la segunda a la semana de la cirugía y la tercera al mes de la cirugía. Se realizará un seguimiento hasta pasados 6 meses de la cirugía. Durante sus revisiones se realizarán una serie de pruebas adicionales que consistirán en cuestionarios acerca de su sintomatología y en el análisis de la calidad de su lágrima y la calidad de su imagen visual final. Ninguno de los procedimientos adicionales realizados tendrá coste económico alguno por parte del paciente, siendo estos asumidos por la clínica promotora del estudio (Vissum Alicante). El paciente únicamente abonará los costes habituales asociados a su intervención refractiva de la forma habitual.

	SELECCIÓN	INCLUSIÓN	SEGUIMIENTO				
	Visita 0 (-10 a -5 días)	Visita 1 (día 0)	Visita 2 (+1)	Visita 3 (± 7)	Visita 4 (± 30)	Visita 5 (± 90)	Visita 6 (± 180)
Agudeza visual y graduación	X		X	X	X	X	X
Cuestionario acerca de su sintomatología	X		X	X	X	X	X
Análisis de la calidad lagrimal	X		X	X	X	X	X
Examen oftalmológico estándar	X		X	X	X	X	X
Análisis de la calidad de imagen	X			X	X	X	X
Cirugía programada		X					
IPL	X			X	X		

Riesgos y beneficios

El tratamiento de Luz Pulsada Intensa está autorizado y existe amplia experiencia previa en su uso para el tratamiento del ojo seco evaporativo.

El propósito de este estudio es mejorar el ojo seco evaporativo secundario a la cirugía refractiva y evitar una posible regresión de los errores refractivos y necesidad de reintervenciones posteriores. Es posible que no obtengan ningún beneficio para su salud a pesar de su participación.

Igual que otros tratamientos con luz pulsada, puede ocasionar efectos colaterales; los más comunes incluyen: eritema transitorio (enrojecimiento), picores y edema (hinchazón), hiperpigmentación transitoria e hinchazón de los pómulos especialmente por las mañanas que desaparecerán en 2-3 días. El daño que pueda causar en la epidermis aumenta con la exposición al sol inmediatamente después del tratamiento y hasta 1 mes después. Por lo que debe evitarse la exposición directa al sol.

Preparación del tratamiento:

No se exponga al sol sin protección, no tome rayos UVA, no se aplique autobronceadores 15-20 días antes del tratamiento. No realice exfoliaciones físicas, químicas durante el periodo de tratamiento con tecnología lumínica. Avise a su médico si está tomando medicación antiinflamatoria, antibiótica, anticoagulantes o antihistamínicos.

Es necesario retirar las lentes de contacto antes de comenzar el tratamiento.

Después del tratamiento.

Después del tratamiento puede aparecer ligero enrojecimiento. Se recomienda no llevar a cabo otros procedimientos estéticos en la zona tratada (pero en general en toda la cara) durante la duración del ciclo. Le sugerimos llevar gafas de sol un mínimo de 15 días pasada la sesión.

No exponer la zona tratada al sol directo y utilizar protección solar de amplio espectro (UVA/UVB) o protección solar (SPF 30 mínimo) al día repitiendo la aplicación cada 2-4 horas durante 2-4 semanas después del tratamiento. No usar productos de auto-bronceado.

Derechos

Si ha leído este documento y ha decidido participar, por favor entienda que su participación es voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna penalización. Tiene derecho a no contestar alguna pregunta en particular. También tiene derecho a recibir una copia de este documento.

Usted es responsable del adecuado cumplimiento con las visitas y actividades del estudio así como de la notificación de cualquier efecto adverso que le suceda.

Confidencialidad

Su participación en este estudio será tratada con total confidencialidad según lo dispuesto en el reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos) y por la **Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (LOPDGDD)**.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, autoridades sanitarias extranjeras), al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El promotor adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación

Usted podrá ejercer sus derechos de portabilidad, acceso, rectificación, supresión, oposición y limitación.

Para cualquier duda o comunicación al respecto puede ponerse en contacto con la persona delegada en materia de protección de datos

Otra información relevante

Debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

La cumplimentación y entrega de este documento implica su **consentimiento expreso** para participar en este estudio.

Si tiene alguna pregunta o queja, por favor comuníquese con su equipo médico de Vissum (Alicante).

Con mi firma confirmo que:

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio
- He leído la hoja de información al paciente que se me ha entregado sobre este estudio
- He recibido suficiente información sobre este estudio
- He hablado con el Dr. __Alió del Barrio // Alió y Sanz____
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio libremente cuando lo desee

Nombre del paciente *

Firma

Fecha

He discutido el contenido de esta Hoja de Consentimiento con el arriba firmante. Le he explicado los riesgos y beneficios del estudio.

Nombre del investigador
o persona designada

Firma

Fecha

Nombre del representante legal, familiar o allegado (cuando el paciente no esté legalmente emancipado, sea menor de 16 años, tenga la capacidad legal modificada judicialmente o no tenga capacidad intelectual para comprender el alcance de la intervención, según el artículo 9.4 de la Ley 41/2002)

Parentesco: representante legal

familiar

allegado

Firma aceptación del presente consentimiento por representante legal, familiar o allegado _____

En

a

de

de

4. Escala Visual Analógica relativa a los síntomas oculares

Cuestionario VAS de síntomas

Nº H. CLINICA:	FECHA:
Paciente:	

Escala Visual Analógica - Cuestionario relativo a los síntomas de molestia ocular
(SIN RELACION con la instilación del tratamiento del estudio)

Debe ser rellenado por el paciente con un bolígrafo negro

Para cada ojo, evalúe cada síntoma ocular relacionado con el ojo seco realizando un trazo vertical sobre la línea horizontal para indicar el nivel de molestia:

- 0% corresponde a ninguna incomodidad
- 100% corresponde a la máxima incomodidad

OJO DERECHO		A completar por el paciente		To be completed by the investigator	
Quemazón / Hormigueo	0% _____ 100%			Result 1 RE	_____ mm
Sensación de cuerpo extraño	0% _____ 100%			Result 2 RE	_____ mm
Sequedad ocular	0% _____ 100%			Result 3 RE	_____ mm
Dolor	0% _____ 100%			Result 4 RE	_____ mm
OJO IZQUIERDO		A completar por el paciente		To be completed by the investigator	
Quemazón / Hormigueo	0% _____ 100%			Result 1 LE	_____ mm
Sensación de cuerpo extraño	0% _____ 100%			Result 2 LE	_____ mm
Sequedad ocular	0% _____ 100%			Result 3 LE	_____ mm
Dolor	0% _____ 100%			Result 4 LE	_____ mm
AVERAGE					
<i>Right Eye</i>			<i>Left Eye</i>		
(Result 1 RE + Result 2 RE + Result 3 RE + Result 4 RE) / 4			(Result 1 LE + Result 2 LE + Result 3 LE + Result 4 LE) / 4		
_____ mm			_____ mm		

Figura 17.4: Cuestionario VAS.
(Bijur et al., 2001)

5. Cuestionario OSDI

Nº HISTORIA:	FECHA:
--------------	--------

Ocular Surface Disease Index (OSDI)[®]
 Cuestionario sobre la discapacidad de la superficie del ojo
 (Spanish version of the OSDI)

Por favor, conteste a las siguientes preguntas marcando con una cruz o rodeando con un círculo la casilla que mejor describa su respuesta.

¿Ha experimentado alguno de los siguientes síntomas durante la pasada semana?

	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
1. Ojos sensibles a la luz	4	3	2	1	0
2. Sensación de tener arena en los ojos	4	3	2	1	0
3. Ojos doloridos	4	3	2	1	0
4. Visión borrosa	4	3	2	1	0
5. Mala visión	4	3	2	1	0

¿Los problemas con sus ojos le han limitado a la hora de realizar alguna de las siguientes actividades durante la pasada semana?

	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
6. Leer	4	3	2	1	0
7. Conducir de noche	4	3	2	1	0
8. Usar ordenador o cajero automático	4	3	2	1	0
9. Ver la televisión	4	3	2	1	0

¿Ha sentido molestias en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la pasada semana?

	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
10. Cuando hacía viento	4	3	2	1	0
11. En ambientes muy secos	4	3	2	1	0
12. En lugares con aire acondicionado	4	3	2	1	0

Copyright © 1995 Allergan, Inc.

Figura 17.5: Cuestionario OSDI.
 (Schiffman et al., 2000)

6. Escala Oxford de tinción corneal con fluoresceína

**Escala Oxford para
Tinción Corneal con Fluoresceína**






	Ningún punto de tinción		Grado 0
A		Igual o menos que A	Grado 0,5
B		Mas que en A , Igual o menos que B	Grado 1
C		Mas que en B , Igual o menos que C	Grado 2
D		Mas que en C , Igual o menos que D	Grado 3
E		Mas que en D , Igual o menos que E	Grado 4
F		Mas que en E	Grado 5

Figura 17.6: Clasificación Oxford de tinción corneal.
(Chun et al., 2014)

7. Curva de Sensibilidad al Contraste

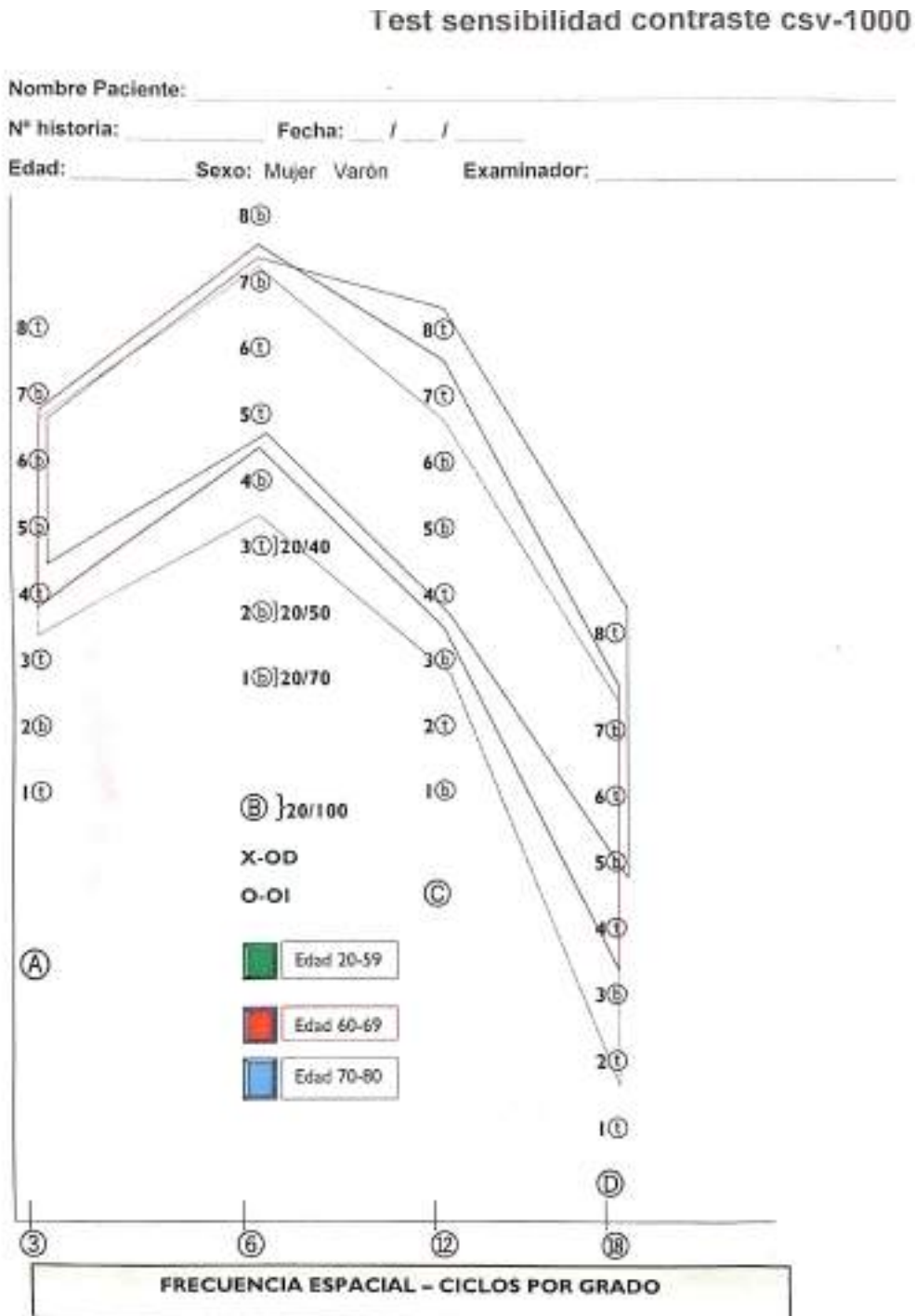


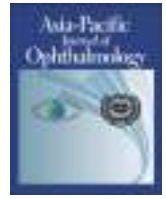
Figura 17.7: Curva de sensibilidad al contraste.
 (VectorVision, 23 de Agosto de 2022)

8. Publicaciones de la tesis doctoral



Contents lists available at ScienceDirect

Asia-Pacific Journal of Ophthalmology

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/asia-pacific-journal-of-ophthalmology

Perioperative intense pulsed light to prevent and improve symptoms of post-laser corneal refractive surgery dry eye. A randomized clinical trial

María C. Martínez-Hergueta^{a,b}, Mario Cantó-Cerdán^c, Maria A. Amesty^d, M. Jose García-Corral^c, Laura Casanova-Blanquer^c, Ana B. Plaza-Puche^c, Jorge L. Alió^{a,c}, Jorge L. Alió del Barrio^{a,c,*}

^a Division of Ophthalmology, School of Medicine, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain

^b Ophthalmology Department, Hospital General de Elda, Alicante, Spain

^c Cornea, Cataract and Refractive Surgery Unit, Vissum (Miranza Group), Alicante, Spain

^d Oculoplastic Unit, Vissum (Miranza Group), Alicante, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Intense pulsed light

LASIK

SMILE

Laser corneal refractive surgery

Dry eye

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of perioperative IPL therapy in preventing postoperative ocular surface disorders in patients undergoing corneal laser refractive surgery.

Design: randomized, controlled, clinical trial with triple-blinding.

Methods: *Setting:* Vissum Miranza - Alicante; *Study population:* 61 patients randomized in two groups: 31 study patients (perioperative IPL + laser refractive surgery) and 30 control patients (perioperative placebo + laser refractive surgery). Follow-up was conducted over a 6-month period; *Intervention:* Each participants underwent three IPL sessions with a two-week interval between each session (pre-surgery, post-surgery week-one, and post-surgery week-three). For controls, placebo was administered following the same protocol. *Main outcomes measures:* visual outcomes and refraction, slit-lamp examination, corneal topography, visual analogue scale questionnaire and Oculus Keratograph 5 M including tear meniscus height, non-invasive tear break-up time, ocular redness, infrared meibography and Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire.

Results: 61 randomized eyes were included. No significant differences were observed in terms of uncorrected and corrected distance visual acuity (UDVA, CDVA), refractive error or corneal aberrations. A statistically significant improvement in OSDI score (change -8.47 , $p = 0.043$), tear meniscus (change 0.05 mm, $p = 0.004$) and Meibography (change -0.42 , $p = 0.012$) was observed at the third postoperative month in the study group. Additionally, at the sixth postoperative month, there were statistically significant improvements in tear meniscus (change 0.06 mm, $p = 0.018$), tear break-up-time (change 1.68 s, $p = 0.039$) and Meibography (change -0.37 , $p = 0.030$).

Conclusions: Results suggest that perioperative IPL therapy applied to laser corneal refractive surgery improves objective and subjective ocular surface parameters over non-IPL-treated control patients and early postoperative dry eye symptoms.

Introduction

Corneal laser refractive surgery has a transient negative impact on the ocular surface and tear film, which may lead to the development of dry eye syndrome (DES) in certain patients.¹ In turn, DES may alter corneal curvature, refractive power, and produce irregularities on the ocular surface inducing a decrease in visual acuity and retinal image quality.^{2,3}

DES after laser refractive surgery is a multifactorial disease affecting the corneal surface.^{4,5} Its pathophysiology involves several mechanisms, with corneal denervation being one of the main causes (results from the

sectioning of anterior stromal nerves during the ablative procedure).⁶ This denervation leads to reduction in corneal sensitivity, reducing tear production by the lacrimal glands as well as the reduction of blink reflex, ultimately resulting in reduction in the secretion rate of the meibomian glands, which then contribute to meibomian gland dysfunction (MGD). Moreover, corneal laser refractive surgery triggers an increase in inflammatory cytokines⁷ and reduces mucin production⁸ by the corneal epithelium and goblet cell density, which further exacerbates MGD.⁹ For this reason, it is crucial to consider strategies that could mitigate the negative impact of corneal laser refractive surgery in the ocular surface.

* Correspondence to: Avda de Denia s/n, Vissum (Miranza), 03016 Alicante, Spain.
E-mail address: jorge_alio@hotmail.com (J.L.A. del Barrio).

<https://doi.org/10.1016/j.apjo.2023.100029>

Received 1 September 2023; Received in revised form 13 November 2023; Accepted 13 November 2023

2162-0989/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of Asia-Pacific Academy of Ophthalmology and Academy of Asia-Pacific Professors of Ophthalmology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

In recent years, the use of Intense Pulsed Light (IPL) therapy has gained popularity as a treatment for evaporative dry eye associated with MGD. IPL therapy improves dry eye symptoms through a range of mechanisms¹⁰, including the destruction of superficial blood vessels, leading to reduction in local inflammation. Additionally, it can also aid the liquefaction of meibum, and provide antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant effects, which further contribute to the overall improvement of dry eye symptoms.

Published studies have analyzed IPL therapy in patients with a prior diagnosis of MGD.¹¹ More recent prospective studies have also evaluated its postoperative use in patients following laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK) surgery, with successful outcomes observed in patients up to 10 years post-surgery.^{12,13} Furthermore, IPL therapy has also been examined as a preoperative treatment in cataract surgery¹⁴. However, despite these findings, there is currently a lack of research examining the use of IPL therapy as a preventative treatment of ocular surface disorders in healthy population undergoing laser corneal refractive surgery.

So far, most efforts to manage dry eye associated with refractive surgery have focused on treating its aqueous-deficient component, but not the evaporative component. Given that all forms of laser corneal refractive surgery impact the ocular surface and exacerbate MGD, it is reasonable to consider the use of perioperative IPL as a prophylactic therapy for ocular surface disorders.

The aim of the present study was to set a randomized and masked clinical trial to elucidate the value of perioperative IPL therapy for the prevention of postoperative ocular surface disease in patients undergoing lamellar corneal laser refractive surgery such as small-incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (FS-LASIK).

Methods

This is a randomized, controlled and triple-masked clinical trial conducted in Vissum (Miranza Group, Alicante, Spain). Study participants were randomized in two groups: study group (perioperative IPL + laser refractive surgery) and control group (perioperative placebo + laser refractive surgery). The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and received approval from the Institutional Review Board (IMO201106_156) of the Eye Microsurgery Institute. It was officially registered at clinicalTrials.gov (NCT05139511). All patients provided written informed consent prior their inclusion.

Recruitment was performed by consecutive probabilistic sampling with randomization stratified by type of surgery (FS-LASIK vs SMILE) between 2021 and 2023. All refractive surgeries were performed by the same experienced surgeon (J.A.B) following a standardized protocol. The VisuMax 500 kHz femtosecond laser system (Carl Zeiss Meditec AG) was utilized for LASIK and SMILE procedures. The Amaris 750 excimer laser (Schwind eye-tech-solutions) was employed for LASIK excimer ablations. IPL treatment was performed exclusively by two experienced ophthalmologists (M.M.H; M.A.A).¹⁵ Treatments were performed with the M22 Optima IPL (Lumenis, Israel) and the parameters were adjusted to the appropriate setting according to Fitzpatrick skin classification. Therapy started 7 days before the refractive procedure, with a total of 3 IPL sessions with a two-week interval between each session. Therefore, IPL sessions were applied 7 days before, 7 days after and 21 days after surgery. Blinding of patients in the control group was performed using an IPL protocol identical to that of the experimental group, but without the use of energy. All measurements were collected by a masked observer who did not know the group assigned to the patients.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria included: (1) age of at least 18 years, (2) patient suitable for laser corneal refractive surgery; (3) skin Fitzpatrick scale I-IV.¹⁶

Exclusion criteria were: (1) pregnancy or lactation; (2) skin Fitzpatrick

scale V-VI (3) piercings over the treated zone; (4) personal history of autoimmune diseases, epilepsy, prior herpes, suspicious skin lesions or photosensitivity; (5) acute intraocular inflammation; (6) personal history of infectious blepharitis, vernal or atopic keratoconjunctivitis, previous eye trauma or surgery, or alterations of the palpebral margins; (7) treatment in the previous month with systemic or topical corticosteroids, oral or topical antihistamines, topical vasoconstrictors, medication with anticholinergic activity or photosensitive drugs; (8) patient unsuitable for laser corneal surgery due to pre-existing ocular surface disease, unsuitable topographic or insufficient corneal thickness.

Surgical technique

SMILE procedure: circle pattern with a pulse energy of 120 nJ and spot spacing of 3.8 μ m. The lenticule diameter was adjusted to the scotopic pupil size, with an optical zone up to 7.0 mm and a standard diameter of 6.5 mm. Minimal lenticule thickness was set to 15 μ m, and the targeted cap thickness was 120 μ m. The lenticule was extracted through one 2.3 mm anterior side cut.

FS-LASIK procedure: circle pattern with a bed energy of 200 nJ, and a spot and line separation of 4 μ m, resulting in a targeted flap thickness of 110 μ m with 9.0 mm diameter. The excimer ablation was programmed to create a total ablation zone that matched or exceeded the scotopic pupil size.

A regimen of standard antibiotic and anti-inflammatory eye drops were applied in both procedures.

IPL therapy procedure (Fig. 1): (Step 1) double pass technique of 12 impacts on the infraorbital/lower eyelid region with a 15 \times 35 mm guide light; (Step 2) simple pass technique of 6 impacts over the lower eyelids with a 6 mm cylindrical guide light; (Step 3) and a double pass technique of 3 impacts over the upper eyelids with a 8 \times 15 mm guide light. Energy and guide-light wavefront filters were adjusted according to Fitzpatrick skin classification (Table 1). For this study, we did not use a corneal surface protector or perform meibomian gland expression after IPL, as we considered its use to be a risk of trauma to the flap and cap during the immediate post-operative period. The effectiveness and safety of this technical modification of periocular and eyelid IPL has been published in a recent study by our group¹⁵ where no adverse effects were reported, thus proving its direct application at low energies without the use of a corneal surface protector as safe. For the control group, placebo was administered following the same treatment protocol and visit schedule. But in this case, the wavelength was filtered through an opaque medium that prevented the use of energy.

Clinical assessment

Data collection before and at 1-day, 1-week, 1-month, 3-months and 6-months after surgery included: (1) visual outcomes; uncorrected and corrected distance visual acuity (UDVA, CDVA) and manifest refraction; (2) Slit-lamp examination (ocular surface, corneal or eyelid abnormalities, Oxford scale of corneal fluorescein staining,¹⁷ lens health and fundus examination); (3) Corneal topography and corneal wavefront aberrations (MS-39; CSO, Italy); (4) Visual Analogue Scale (VAS) questionnaire; and (5) Oculus Keratograph 5 M (K5M) (Oculus, Wetzlar, Germany) with Jenvis dry eye report (Jenvis Research Institute, Jena, Germany) including: (a) tear meniscus height (TM) analyzed in millimeters; (b) non-invasive tear break-up time (NI-TBUT) analyzed in seconds; (c) ocular redness according to the Jenvis grading scale manufacturer; (d) upper and lower infrared meibography (IM); (e) Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire.¹⁸

Ocular redness was quantified based on the area percentage ratio between the vessels and the rest of the analyzed area, with the maximum ratio, according to the manufacturer of 4, so consider 1 as normal redness (0–1.5); 2 as mild redness (1.6–2.5); 3 as moderate (2.6–3.5) and 4 as severe (3.5–4).

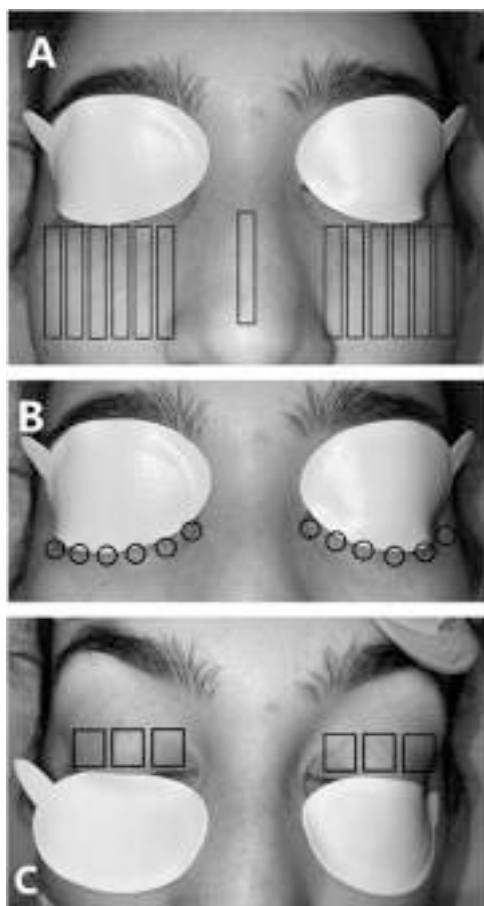


Fig. 1. IPL protocol. (A) Step 1. (B) Step 2. (C) Step 3.

Infrared meibomian glands were analyzed according to the degree of loss on the Jenvis grading scale: 0 for no loss; 1 for a loss under 33%; 2 for a loss between 33% and 66%, and 3 for a greater loss and the final score is shown as an average of upper and lower eyelids.

Statistical analysis

A random number sequence (dichotomic sequence 0 and 1) was created using computer software by the study statistician. Based on the sequence, patients from Vissum Miranza candidate to Smile and IntraLasik surgeries were treated with IPL (1) or with Placebo (0). All data was analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows version 26.0. The sample size was calculated based on the NI-TBUT, accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test. This calculation resulted in a requirement of 25 subjects per group to detect a difference equal to or

greater than 4 s, assuming a common standard deviation of 5 s and a drop-off rate of 10%. Computer software generated a dichotomic (0 and 1) random number sequence to selectively choose data from one eye per patient to adjust the effect of the correlation between fellow eyes on outcomes. Descriptive statistics were expressed as means, standard deviations, medians, and interquartile range. After testing the normality of the variables with the Kolmogorov–Smirnov test, the Mann-Whitney U test was conducted to compare variables pairwise. Comparisons were also made by using generalized estimating equation models (GEE) to adjust for any correlation between fellow eyes of the same patient.¹⁹ Data before and after IPL was compared using the Wilcoxon signed-rank test. Statistical differences were set at $p < 0.05$ and effect size was calculated using Cohen's D, assuming moderate effects ranging from 0.5 to 0.7 and large effects of 0.7 or greater.

Results

Sixty-one patients (33 females and 28 males) were included in the clinical trial (mean age: 32.90 ± 7.60 years and Spherical Equivalent (SE) -2.60 ± 3.57). Thirty-five received FS-LASIK (18 study patients and 17 control patients) and 26 received SMILE (13 study patients and 13 control patients). The mean age of the experimental group was 32.94 ± 7.12 years and SE -2.74 ± 3.22 and the mean age of the control group was 32.87 ± 8.19 and SE -2.45 ± 3.95 . There were no statistically significant differences in age ($p = 0.965$) or SE ($p = 0.767$) between the study and control group. All patients completed the 6-month follow-up and no complications from either the IPL treatment or the surgical procedure were reported.

In a preliminary evaluation, we compared the ocular surface outcomes between FS-LASIK and SMILE patients (Table 2), no significant differences between both techniques at any of the study visits were observed. This finding is in accordance with previous literature, where there were no clinical differences in objective signs or subjective symptoms of ocular surface disease between both techniques.^{20–27} Therefore, study and control groups were analyzed considering both techniques together (SMILE and FS-LASIK) and not stratifying according to the surgical technique applied.

Visual, refractive and aberrometric outcomes

No significant differences were observed in terms of UDVA, CDVA, refractive error or corneal aberrations (Table 3) between the study and control groups along the entire follow-up, except for the SE at third month ($p = 0.022$).

Ocular surface outcomes

The ocular surface outcomes were evaluated subjectively by slit lamp examination and patient questionnaires, and objectively using the Keratograph 5 M (Table 4 & Fig. 2).

Table 1
Parameters used according to Fitzpatrick classification.

Fitzpatrick skin	Wavelength filter (nm)	Fluence (J/cm2)	Pulses	Duration (ms)	Delay (ms)
Cheek-Nose					
I	560	20	Triple	3	15
II	560	19	Triple	3	20
III	560	18	Triple	3	25
IV	590	17	Triple	3	30
Lower eyelids					
I-IV	590	16	Triple	6	50
Upper eyelids					
I	590	11	Triple	6	50
II	590	11	Triple	6	50
III	590	10	Triple	6	50
IV	590	10	Triple	6	50

Table 2

Statistical analysis of variables over time for FS-LASIK vs SMILE. The data are presented as means, standard deviations and means change with 95% confidence interval. VAS: visual analogue scale; OSDI: Ocular surface disease index; TM: tear meniscus; NI-TBUT: non-invasive tear break-up-time; IM: infrared meibography.

Dry eye outcomes	Pre	1 M	3 M	6 M
VAS				
FS-LASIK	5.83 ± 10.10	8.48 ± 12.10	4.83 ± 9.65	4.91 ± 8.03
SMILE	7.51 ± 8.22	10.61 ± 13.94	5.90 ± 9.89	4.19 ± 4.79
Change (95% CI)	-1.68 (-6.53 to 3.16)	-2.13 (-8.84 to 4.59)	-1.07 (-6.46 to 3.71)	0.72 (-3.48 to 3.41)
p-value	0.104	0.552	0.225	0.410
OSDI				
FS-LASIK	16.71 ± 17.28	16.89 ± 14.77	14.37 ± 13.75	12.39 ± 10.78
SMILE	13.92 ± 12.32	20.35 ± 16.82	15.33 ± 14.74	13.20 ± 10.82
Change (95% CI)	2.79 (-4.79 to 10.38)	-3.46 (-11.58 to 4.66)	-0.96 (-8.83 to 5.97)	-0.81 (-9.52 to 3.35)
p-value	0.792	0.353	0.745	0.716
TM				
FS-LASIK	0.26 ± 0.09	0.30 ± 0.08	0.26 ± 0.08	0.29 ± 0.09
SMILE	0.27 ± 0.07	0.29 ± 0.11	0.27 ± 0.06	0.27 ± 0.08
Change (95% CI)	-0.01 (-0.05 to 0.03)	0.01 (-0.05 to 0.05)	-0.01 (-0.05 to 0.03)	0.02 (-0.02 to 0.07)
p-value	0.735	0.665	0.420	0.442
NI-TBUT				
FS-LASIK	14.23 ± 3.10	14.09 ± 3.29	13.76 ± 2.99	14.13 ± 2.87
SMILE	14.61 ± 3.75	12.54 ± 4.27	14.17 ± 4.52	14.00 ± 3.65
Change (95% CI)	-0.38 (-2.13 to 1.39)	1.55 (-0.39 to 3.49)	-0.41 (-2.35 to 1.53)	0.13 (-1.21 to 2.27)
p-value	0.391	0.187	0.935	0.321
Redness				
FS-LASIK	0.88 ± 0.40	0.87 ± 0.25	0.84 ± 0.37	0.88 ± 0.34
SMILE	0.80 ± 0.42	0.90 ± 0.38	0.79 ± 0.34	0.83 ± 0.38
Change (95% CI)	0.08 (-0.13 to 0.30)	-0.03 (-0.20 to 0.13)	0.05 (-0.13 to 0.25)	0.05 (-0.11 to 0.28)
p-value	0.741	0.041 *	0.766	0.801
IM				
FS-LASIK	0.89 ± 0.63	0.86 ± 0.69	0.74 ± 0.70	0.89 ± 0.63
SMILE	0.96 ± 0.82	0.96 ± 0.77	1.00 ± 0.64	1.04 ± 0.69
Change (95% CI)	-0.07 (-0.45 to 0.30)	-0.10 (-0.48 to 0.27)	-0.26 (-0.61 to 0.10)	-0.15 (-0.49 to 0.19)
p-value	0.840	0.602	0.138	0.378

Dry eye questionnaires

Mean baseline VAS score for the study and control groups was 6.01 ± 10.04 and 7.10 ± 8.63 respectively (p = 0.461). Lower VAS scores were observed in the study group (3.67 ± 7.09) compared to the control group (6.98 ± 11.73) at third month postoperatively, although such difference did not reach statistical significance (change -3.31, 95% CI -8.50 to 1.38; p = 0.101). After 6 months, VAS scores were comparable between groups (Table 4 & Fig. 2).

For the OSDI questionnaire, mean score at baseline for study and control groups was 16.13 ± 15.77 and 14.90 ± 15.05 respectively (p = 0.750). During follow-up, the treatment group showed a tendency towards lower OSDI scores compared to the control group, becoming later equivalent by the end of the study (14.87 ± 10.17 vs 21.97 ± 19.30 at first month; 10.74 ± 9.28 vs 19.21 ± 17.00 at third month and 12.85 ± 9.45 vs 12.60 ± 12.09 at sixth month). A statistically significant difference was observed at the third post-operative month (change -8.47, 95% CI -15.68 to -1.80; p = 0.043) (Table 4 & Fig. 2). The effect size, Cohen's d, for the OSDI score at the third month was 1.29.

Tear film

Tear meniscus height at baseline showed non-significant differences (p = 0.386) in both groups (study 0.27 ± 0.07 vs control 0.26 ± 0.09), but throughout the follow-up period the study group obtained statistically significant higher scores (p < 0.05) in all visits (Table 4 & Fig. 2). The effect size, Cohen's D, for the TM at the first, third and sixth month were 0.55, 0.71 and 0.75 respectively.

In terms of NI-TBUT, no significant differences were observed at baseline (study; 14.34 ± 3.83 vs control; 14.44 ± 2.88; p = 0.632), but a trend towards higher values was also observed in the study group (14.33 ± 3.24 vs 12.50 ± 4.13 at first month; 14.48 ± 3.78 vs 13.35 ± 3.54 at third month and 14.92 ± 3.11 vs 13.24 ± 3.09 at

sixth month), with statistically significant difference at the sixth month (change 1.68 s, 95% CI 0.30-3.59; p = 0.039) (Table 4 & Fig. 2). Cohen's D, for the NI-TBUT at the sixth month was 0.54.

Ocular redness

Regarding conjunctival hyperemia, no differences were observed between groups (p > 0.05) at any point of the follow-up, indicating that IPL therapy did not result in a higher degree of surface redness (Table 4 & Fig. 2).

Upper and lower meibomian glands

Infrared meibography (IM; analyzed according to the degree of loss using the Jenvis grading scale) mean at baseline was 0.94 ± 0.77 vs 0.90 ± 0.66 for the study and control groups respectively (p = 0.968). IM showed a significant improvement (p < 0.05) in the treatment group vs control group throughout the entire study period (0.68 ± 0.65 vs 1.13 ± 0.73 at first month; 0.65 ± 0.71 vs 1.07 ± 0.59 at third month and 0.77 ± 0.63 vs 1.14 ± 0.64 at sixth month respectively) (Table 4 & Fig. 2). The effect size, for the IM at the first, third and sixth month were 0.65, 0.64 and 0.58 respectively.

A GEE analysis revealed low correlation between fellow eyes in TM, NI-TBUT, and IM. Therefore, the analysis was extended in these outcomes to include all eyes from the study sample, showing statistically significant results for these variables at all follow-up visits (Table 5).

Finally, when comparing pre- and post- treatment outcomes within each group (Table 6), we observed a statistically significant improvement in the OSDI score (change 5.39, 95% CI -0.22 to 10.29; p < 0.05), TM (change -0.02 mm, 95% CI -0.05 to 0.00; p = 0.045) and IM (change 0.29, 95% CI 0.05-0.53; p = 0.020) at the 3rd post-operative month in the study group only, while in the control group a significant worsening of the TM (change 0.02 mm, 95% CI 0.00-0.04;

Table 3

Statistical analysis of visual and aberrometric data in the study group compared to the placebo. UDVA: uncorrected distance visual acuity; CDVA; corrected distance visual acuity; SE: Spherical equivalent; PSF: point spread function; HOA: high order aberration.

	Study group Mean ± SD	Control group Mean ± SD	Change (95% CI)	p-value
UDVA				
Pre	0.13 ± 0.14	0.29 ± 0.35	-0.16 (-0.29 - -0.02)	0.460
1 M	1.00 ± 0.18	0.97 ± 0.21	0.03 (-0.07 to 0.13)	0.418
3 M	1.04 ± 0.16	0.99 ± 0.22	0.05 (-0.06 to 0.14)	0.312
6 M	1.03 ± 0.19	1.01 ± 0.22	0.02 (-0.08 to 0.13)	0.568
CDVA				
Pre	1.09 ± 0.14	1.10 ± 0.12	-0.01 (-0.08 to -0.05)	0.702
1 M	1.08 ± 0.14	1.05 ± 0.14	0.03 (-0.04 to 0.10)	0.257
3 M	1.09 ± 0.14	1.09 ± 0.13	0.00 (-0.07 to 0.07)	0.762
6 M	1.10 ± 0.14	1.10 ± 0.13	0.00 (-0.06 to 0.08)	0.418
Sphere				
Pre	-2.25 ± 3.45	-1.85 ± 4.06	-0.40 (-2.13 to 1.53)	0.649
1 M	0.04 ± 0.54	-0.08 ± 0.46	0.12 (-0.13 to 0.38)	0.916
3 M	0.15 ± 0.48	-0.05 ± 0.42	0.20 (-0.03 to 0.45)	0.133
6 M	0.16 ± 0.63	-0.07 ± 0.46	0.23 (-0.07 to 0.48)	0.153
Cylinder				
Pre	-0.98 ± 0.98	-1.21 ± 1.07	0.23 (-0.29 to 0.76)	0.236
1 M	-0.20 ± 0.23	-0.21 ± 0.29	0.01 (-0.13 to 0.15)	0.843
3 M	-0.21 ± 0.31	-0.29 ± 0.31	0.08 (-0.09 to 0.24)	0.319
6 M	-0.17 ± 0.28	-0.23 ± 0.33	0.06 (-0.09 to 0.23)	0.472
SE				
Pre	-2.73 ± 3.22	-2.45 ± 3.95	-0.28 (-2.13 to 1.53)	0.767
1 M	-0.06 ± 0.53	-0.19 ± 0.48	0.13 (-0.13 to 0.39)	0.777
3 M	0.05 ± 0.48	-0.19 ± 0.39	0.24 (0.01 - 0.47)	0.022 *
6 M	0.04 ± 0.55	-0.17 ± 0.41	0.21 (-0.02 to 0.48)	0.105
PSF				
Pre	0.25 ± 0.11	0.26 ± 0.12	-0.01 (-0.07 to 0.05)	0.740
1 M	0.23 ± 0.10	0.25 ± 0.09	-0.02 (-0.06 to 0.04)	0.702
3 M	0.27 ± 0.12	0.27 ± 0.12	0.00 (-0.07 to 0.06)	0.691
6 M	0.25 ± 0.11	0.24 ± 0.10	0.01 (-0.06 to 0.06)	0.941
Coma				
Pre	0.31 ± 0.18	0.28 ± 0.15	0.03 (-0.06 to 0.11)	0.874
1 M	0.38 ± 0.24	0.29 ± 0.15	0.09 (-0.01 to 0.20)	0.112
3 M	0.38 ± 0.23	0.36 ± 0.16	0.02 (-0.08 to 0.12)	0.867
6 M	0.39 ± 0.15	0.37 ± 0.17	0.02 (-0.7 to 0.10)	0.522
Coma-like				
Pre	0.36 ± 0.16	0.34 ± 0.16	0.02 (-0.07 to 0.10)	0.713
1 M	0.45 ± 0.21	0.36 ± 0.15	0.09 (0.00 - 0.19)	0.093
3 M	0.44 ± 0.22	0.43 ± 0.15	0.01 (-0.09 to 0.12)	0.981
6 M	0.48 ± 0.17	0.45 ± 0.16	0.03 (-0.07 to 0.11)	0.424
Spherical				
Pre	0.29 ± 0.07	0.28 ± 0.08	0.01 (-0.03 to 0.05)	0.874
1 M	0.28 ± 0.15	0.25 ± 0.17	0.03 (-0.05 to 0.12)	0.263
3 M	0.26 ± 0.16	0.26 ± 0.21	0.00 (-0.10 to 0.10)	0.855
6 M	0.29 ± 0.15	0.24 ± 0.22	0.05 (-0.06 to 0.14)	0.549
Spherical-like				
Pre	0.31 ± 0.06	0.31 ± 0.08	0.00 (-0.03 to 0.05)	0.762
1 M	0.36 ± 0.09	0.32 ± 0.14	0.04 (-0.02 to 0.11)	0.151
3 M	0.34 ± 0.09	0.36 ± 0.12	-0.02 (-0.07 to 0.04)	0.981
6 M	0.36 ± 0.10	0.37 ± 0.14	-0.01 (-0.07 to 0.06)	0.924
Total HOA				
Pre	1.10 ± 0.73	1.15 ± 0.83	-0.05 (-0.45 to 0.35)	0.983
1 M	0.89 ± 0.34	0.77 ± 0.32	0.12 (-0.05 to 0.29)	0.306
3 M	0.90 ± 0.39	0.90 ± 0.31	0.00 (-0.20 to 0.18)	0.750
6 M	0.92 ± 0.33	0.90 ± 0.33	0.02 (-0.17 to 0.18)	0.392

p = 0.002) was observed at the 3rd month (Fig. 3). No differences were observed at 6 months.

Discussion

The postoperative patient satisfaction rate of refractive surgery result is around 98.5%.²⁸ Nowadays, a special interest is focused on the alteration of the ocular surface that occurs after laser refractive surgery, since these two concepts are closely related.

The mechanisms by which surface alterations and dry eye occur after laser refractive surgery are not entirely clear. An increase in the concentration of interleukin-6 has also been demonstrated after SMILE

and LASIK surgery, which suggests that MGD is also a factor in causing postoperative DES.⁷

When comparing different refractive surgery procedures, a considerable amount of literature suggests that SMILE has a lower risk of post-surgical dry eye compared to FS-LASIK. Although it is true that flap techniques such as LASIK produce a greater ablation of stromal nerves and, consequently, a higher incidence of aqueous-deficient dry eye. There is also evidence in the literature showing that the recovery of corneal sensitivity at 6 months is comparable to the one observed after SMILE.²⁰ Actually, some studies have shown no significant differences between the two techniques on this regard: Demirok et al.²¹ compared both procedures and found that dry eye parameters, including TBUT,

Table 4
 Descriptive analysis as mean, median, interquartile range, minimum and maximum of ocular surface parameters and statistical analysis in the study group compared to the placebo. VAS: visual analogue scale; OSDI: Ocular surface disease index; TM: tear meniscus; NI-TBUT: non-invasive tear break-up-time; IM: infrared meibography.

	Study group Mean ± SD	Median (IQR)	Min - max	Control group Mean ± SD	Median (IQR)	Min - max	Change (CI 95%)	p-value
VAS								
Pre	6.01 ± 10.04	1.75 (0.00 - 7.50)	0.00 - 46.25	7.10 ± 8.63	3.75 (0.00 - 12.18)	0.00 - 27.50	-1.09 (-5.90 to 3.71)	0.461
1 M	8.30 ± 9.85	5.00 (0.00 - 12.50)	0.00 - 32.50	10.50 ± 15.54	5.62 (0.00 - 12.50)	0.00 - 62.50	-2.19 (-8.84 to 4.45)	0.774
3 M	3.67 ± 7.09	1.50 (0.00 - 3.75)	0.00 - 34.00	6.98 ± 11.73	3.75 (0.00 - 7.50)	0.00 - 47.50	-3.31 (-8.50 to 1.38)	0.101
6 M	5.01 ± 7.20	0.00 (0.00 - 10.00)	0.00 - 22.50	4.19 ± 6.52	2.50 (0.00 - 6.25)	0.00 - 30.00	0.82 (-3.44 to 3.81)	0.562
OSDI								
Pre	16.13 ± 15.77	15.00 (2.00 - 23.00)	0.00 - 67.00	14.90 ± 15.05	12.00 (2.00 - 23.00)	0.00 - 56.00	1.23 (-6.68 to 9.14)	0.750
1 M	14.87 ± 10.17	15.00 (6.00 - 21.00)	0.00 - 42.00	21.97 ± 19.30	15.00 (6.00 - 38.00)	0.00 - 75.00	-7.10 (-14.96 to 0.77)	0.291
3 M	10.74 ± 9.28	10.00 (4.00 - 19.00)	0.00 - 34.00	19.21 ± 17.00	19.00 (5.00 - 29.00)	0.00 - 63.00	-8.47 (-15.68 to -1.80)	0.043 *
6 M	12.85 ± 9.45	10.00 (4.00 - 19.00)	0.00 - 35.00	12.60 ± 12.09	10.00 (2.50 - 26.50)	0.00 - 44.00	0.25 (-8.10 to 4.66)	0.964
TM								
Pre	0.27 ± 0.07	0.27 (0.22 - 0.30)	0.15 - 0.43	0.26 ± 0.09	0.25 (0.18 - 0.29)	0.15 - 0.52	0.01 (-0.03 to 0.05)	0.386
1 M	0.32 ± 0.09	0.32 (0.25 - 0.39)	0.19 - 0.70	0.27 ± 0.09	0.24 (0.21 - 0.34)	0.11 - 0.46	0.05 (0.01 - 0.11)	0.014 *
3 M	0.29 ± 0.07	0.30 (0.25 - 0.33)	0.15 - 0.43	0.24 ± 0.07	0.23 (0.18 - 0.28)	0.15 - 0.44	0.05 (0.02 - 0.09)	0.004 *
6 M	0.32 ± 0.08	0.29 (0.26 - 0.36)	0.21 - 0.50	0.26 ± 0.08	0.25 (0.19 - 0.33)	0.13 - 0.44	0.06 (0.01 - 0.10)	0.018 *
NI-TBUT								
Pre	14.34 ± 3.83	14.70 (11.97 - 16.82)	7.74 - 23.71	14.44 ± 2.88	15.00 (13.76 - 15.84)	4.21 - 20.00	-0.10 (-1.84 to 1.65)	0.632
1 M	14.33 ± 3.24	15.00 (12.27 - 17.00)	5.99 - 19.31	12.50 ± 4.13	12.80 (10.39 - 15.00)	2.00 - 19.88	1.83 (-0.07 to 3.73)	0.058
3 M	14.48 ± 3.78	14.66 (11.04 - 16.44)	7.54 - 22.18	13.35 ± 3.54	13.86 (11.47 - 15.58)	4.44 - 21.22	1.13 (-0.77 to 3.02)	0.277
6 M	14.92 ± 3.11	15.36 (13.15 - 17.00)	9.29 - 21.03	13.24 ± 3.09	14.54 (10.33 - 15.72)	6.71 - 16.73	1.68 (0.30 - 3.59)	0.039 *
Redness								
Pre	0.92 ± 0.50	0.85 (0.50 - 1.25)	0.10 - 2.30	0.77 ± 0.27	0.80 (0.55 - 1.00)	0.20 - 1.25	0.15 (-0.05 to 0.36)	0.302
1 M	0.85 ± 0.36	0.80 (0.55 - 1.25)	0.20 - 1.60	0.92 ± 0.26	0.90 (0.79 - 1.11)	0.35 - 1.35	-0.07 (-0.23 to 0.09)	0.256
3 M	0.82 ± 0.36	0.80 (0.55 - 1.10)	0.20 - 1.50	0.82 ± 0.36	0.85 (0.47 - 1.05)	0.15 - 1.55	0.00 (-0.18 to 0.19)	0.935
6 M	0.87 ± 0.40	0.87 (0.59 - 1.09)	0.20 - 1.75	0.86 ± 0.32	0.90 (0.60 - 1.03)	0.25 - 1.80	0.01 (-0.14 to 0.24)	0.945
IM								
Pre	0.94 ± 0.77	1.00 (0.00 - 1.00)	0.00 - 3.00	0.90 ± 0.66	1.00 (0.00 - 1.00)	0.00 - 2.00	0.04 (-0.33 to 0.40)	0.968
1 M	0.68 ± 0.65	1.00 (0.00 - 1.00)	0.00 - 2.00	1.13 ± 0.73	1.00 (1.00 - 2.00)	0.00 - 2.00	-0.45 (-0.81 to -0.10)	0.015 *
3 M	0.65 ± 0.71	1.00 (0.00 - 1.00)	0.00 - 2.00	1.07 ± 0.59	1.00 (1.00 - 1.00)	0.00 - 2.00	-0.42 (-0.76 to -0.09)	0.012 *
6 M	0.77 ± 0.63	1.00 (0.00 - 1.00)	0.00 - 2.00	1.14 ± 0.64	1.00 (1.00 - 2.00)	0.00 - 2.00	-0.37 (-0.69 to -0.04)	0.030 *

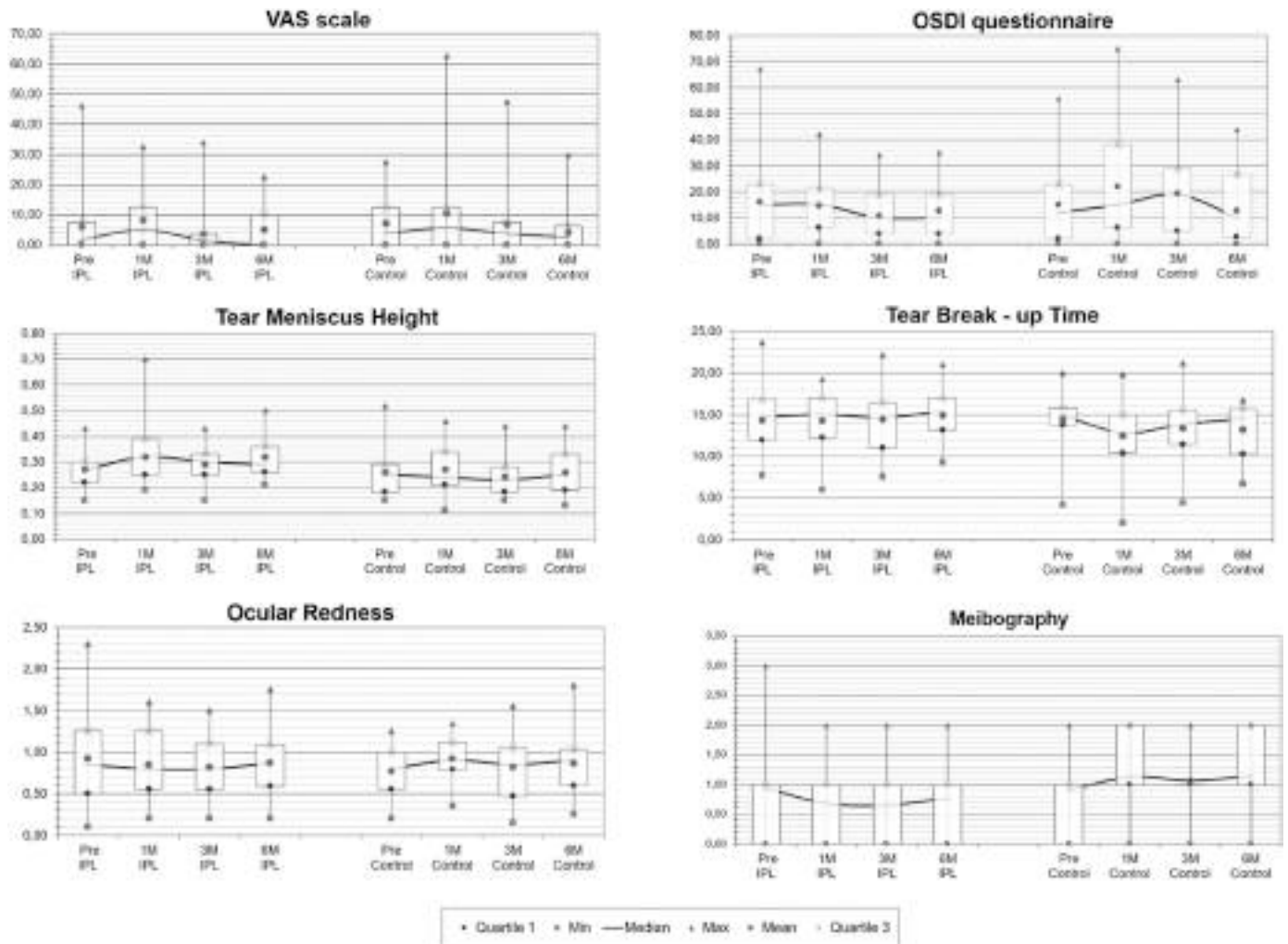


Fig. 2. Graphical representation of descriptive parameters (mean, median, minimum, maximum, first and third quartile) of ocular surface data.

Schirmer test and tear film osmolarity after surgery were not significantly different between both procedures at any time of the follow up. Li et al.²² reported a marked and equivalent increase in OSDI scores after both surgical techniques. Xu et al.²³ discovered similar increases in subjective dry eye symptoms measured by the McMonnies questionnaire after both LASIK and SMILE. A meta-analysis published in 2016²⁴ reported results in terms of fluid quality and quantity after FS-

LASIK and SMILE and showed no statistically significant changes in Schirmer's test, BUT and tear film osmolarity at 6 months at any point. Thus, they concluded that SMILE showed no clear competitive advantage in terms of ocular surface objective parameters compared to the FS-LASIK. A recent prospective randomized study of 88 eyes²⁵ compared ocular symptoms in patients undergoing FS-LASIK in one eye and SMILE in the contralateral eye, and no notable difference in self-

Table 5

Statistical analysis of the results obtained for variables with low correlation between eyes after GEE statistical analysis using data from both eyes (N = 122). TM: tear meniscus; NI-TBUT: non-invasive tear break-up-time; IM: infrared meibography.

	Treatment group Mean ± SD	Placebo group Mean ± SD	Change (CI 95%)	p-value
TM				
Pre	0.27 ± 0.07	0.27 ± 0.13	0.00 (-0.04 to 0.03)	0.285
1M	0.32 ± 0.09	0.26 ± 0.10	0.06 (0.03 - 0.10)	0.000 *
3M	0.29 ± 0.07	0.24 ± 0.08	0.05 (-0.03 to 0.08)	0.000 *
6M	0.30 ± 0.07	0.26 ± 0.08	0.04 (0.02 - 0.07)	0.002 *
NI-TBUT				
Pre	13.95 ± 4.07	14.04 ± 3.01	-0.09 (-1.38 to 1.19)	0.754
1M	14.44 ± 3.48	12.03 ± 4.12	2.41 (1.04 - 3.79)	0.001 *
3M	14.71 ± 3.53	13.03 ± 3.31	1.68 (0.41 - 2.93)	0.007 *
6M	15.03 ± 3.32	12.51 ± 3.25	2.52 (1.31 - 3.73)	0.000 *
IM				
Pre	0.95 ± 0.71	0.95 ± 0.72	0.00 (-0.26 to 0.26)	0.982
1M	0.77 ± 0.64	1.10 ± 0.71	-0.33 (-0.57 to -0.09)	0.010 *
3M	0.66 ± 0.65	1.13 ± 0.69	-0.47 (-0.72 to -0.22)	0.000 *
6M	0.73 ± 0.61	1.14 ± 0.63	-0.41 (-0.64 to -0.18)	0.001 *

Table 6

Comparison of data before and after 3 and 6 months of IPL therapy using Wilcoxon signed-rank test. VAS: visual analogue scale; OSDI: Ocular surface disease index; TM: tear meniscus; NI-TBUT: non-invasive tear break-up-time; IM: infrared meibography.

	Change pre vs 3 M (CI 95%)	p-value	Change pre vs 6 M (CI 95%)	p-value
VAS				
Study group	2.34 (-0.58 to 5.25)	0.106	1.00 (-3.04 to 4.91)	0.529
Control group	0.12 (-4.96 to 4.76)	0.891	2.91 (-1.07 to 5.54)	0.135
OSDI				
Study group	5.39 (-0.22 to 10.29)	0.050 *	3.28 (-2.02 to 8.34)	0.367
Control group	-4.31 (-11.17 to 3.04)	0.296	2.30 (-7.27 to 7.72)	0.474
TM				
Study group	-0.02 (-0.05 to 0.00)	0.045 *	-0.05 (-0.07 to -0.02)	0.112
Control group	0.02 (0.00 - 0.04)	0.002 *	0.00 (-0.02 to 0.03)	0.571
NI-TBUT				
Study group	-0.14 (-1.88 to 1.61)	0.799	0.58 (-2.27 to 1.27)	0.368
Control group	1.09 (-0.50 to 2.69)	0.086	1.20 (0.32 - 2.64)	0.061
Redness				
Study group	0.10 (-0.04 to 0.24)	0.386	0.05 (-0.11 to 0.15)	0.965
Control group	-0.05 (-0.15 to 0.01)	0.091	-0.09 (-0.16 to 0.01)	0.206
IM				
Study group	0.29 (0.05 - 0.53)	0.020 *	0.17 (-0.03 to 0.43)	0.083
Control group	-0.17 (-0.40 to 0.06)	0.132	-0.24 (-0.47 to 0.00)	0.052

reported dry eye symptoms was observed between the two study groups. The authors observed similar OSDI scores at any time point of the postop with no relationship between corneal denervation and subjective dry eye symptoms. These results are consistent with those from Damgaard et al.,²⁶ who also observed no significant differences in patient-reported dry eye symptoms at the 1- and 3-month follow-up visits between both techniques. Finally, Zhao et al.²⁷ recently published an evaluation of dry eye inflammation after SMILE and FS-LASIK and found that there were no notable differences between the groups in terms of tear meniscus, BUT, fluorescein corneal staining and Schirmer scores during each follow-up period. According to all these evidences, there is still controversy on whether SMILE is a better option than FS-LASIK regarding the postoperative risk of ocular surface disease. Although theoretical models have suggested that SMILE may result in less corneal nerve damage, this has not yet been clinically translated into a significant reduction in objective and subjective ocular surface parameters in real-clinical practice. For this reason, we decided to evaluate cases that underwent either FS-LASIK or SMILE (regardless the lamellar laser corneal refractive surgery technique used) where the study and control groups were divided only according to the use or not of perioperative IPL.

Few studies have already been conducted to test IPL therapy in patients who have undergone laser corneal surgery. Pazo et al.¹² were the first to analyze the technique, applying IPL to a group of 42 patients who had been diagnosed with post-LASIK refractory dry eye despite conventional treatment for at least 1 year and who underwent surgery in the previous 10 years. They obtained statistically significant results at 14 days in the NI-TBUT and at 28 days in the NI-TBUT, OSDI, tear film lipid layer and meibomian gland quality. However, their study presented several limitations: they only performed two IPL sessions,

follow-up was limited to only one month, patient sample size was small, and they included information from both eyes in their statistical analysis. Additionally, control group was not masked or randomized. The same research group¹³ recently published the results obtained from a prospective analysis of 50 patients with a previous diagnosis of moderate to severe post-LASIK dry eye for at least 1 year and who underwent surgery in the previous 10 years. Patients were randomized into two groups, one of which received two IPL sessions separated by two weeks, while the other group received two IPL sessions plus treatment with a heated eye mask, with a total follow-up of 28 days. Improvement in all dry eye parameters analysis was observed in both groups compared to baseline, with more pronounced results in the group treated with IPL and the heated eye mask. Comparing the results of these two studies^{12,13} with the present study, we found that both studies showed improvement in objective NI-TBUT and subjective OSDI measures, even though our patients underwent surgery during the IPL treatment. However, it should be noted that in these previous studies the sample consisted in individuals with pre-existing post-laser dry eye and their target was its treatment, while our study was applied to healthy individuals having surgery as our goal was the prevention of the disease instead of its secondary treatment.

The effectiveness of perioperative IPL therapy has also been studied in cataract surgery. Ge et al.¹⁴ conducted a prospective study with 60 randomized patients and obtained improvements in TBUT, OSDI, and meibomian gland function at 1 and 3 months postoperatively. The therapy was applied to a population with a previous diagnosis of mild to moderate MGD. These results are consistent with the ones presented in the current study.

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the use of IPL therapy as a perioperative technique to potentially prevent or

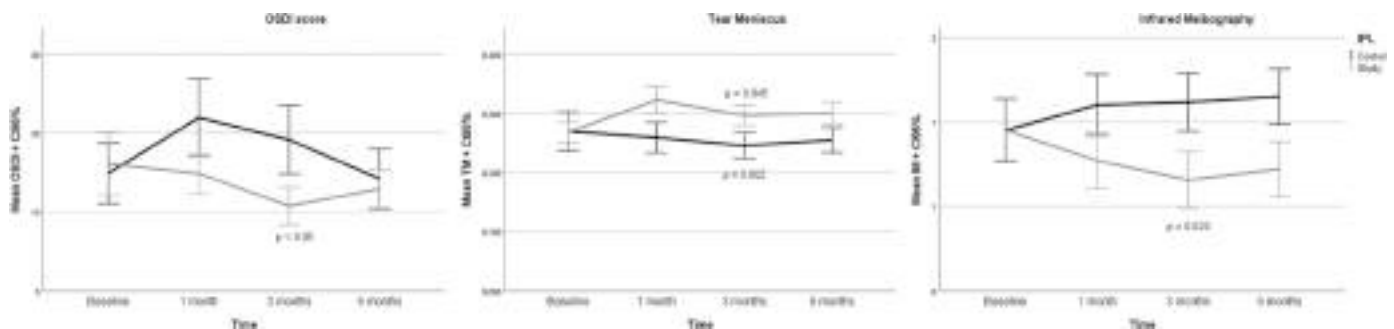


Fig. 3. Comparison pre- and post-treatment of results over time between both groups for OSDI, tear meniscus, and meibography.

improve the postoperative ocular surface disease after laser corneal refractive surgery. Our literature review also revealed a lack of randomized clinical trials to assess the effectiveness of IPL in this field. Our study is a randomized clinical trial in which healthy participants underwent three IPL sessions with a two-week interval between each session. IPL therapy proved to be safe for patients before and after refractive surgery, as no adverse effects were reported. Data regarding efficacy showed a significant improvement in the treatment group with moderate-high effect size in TM (change 0.05 mm, 95% CI 0.01–0.11; $p = 0.014$) and IM (change -0.45 , 95% CI -0.81 to -0.10 ; $p = 0.015$) at first postoperative month, in OSDI score (change -8.47 , 95% CI -15.68 to -1.80 ; $p = 0.043$), TM (change 0.05 mm, 95% CI 0.02–0.09; $p = 0.004$), and IM (change -0.42 , 95% CI -0.76 to -0.09 ; $p = 0.012$) at the third postoperative month, and in TM (change 0.06 mm, 95% CI 0.01–0.10; $p = 0.018$), NI-TBUT (change 1.68 s, 95% CI 0.30–3.59; $p = 0.039$), and IM (change -0.37 , 95% CI -0.69 to -0.04 ; $p = 0.030$) at the sixth postoperative month. When performing an intra-group analysis at third month, a significant improvement in OSDI (change 5.39, 95% CI -0.22 to 10.29; $p < 0.05$), TM (change -0.02 mm, 95% CI -0.05 to 0.00; $p = 0.045$) and IM (change 0.29, 95% CI 0.05–0.53; $p = 0.020$) was observed for the IPL-treated group. In contrast, the control group showed a worsening of TM (change 0.02 mm, 95% CI 0.00–0.04; $p = 0.002$) compared to baseline. All these suggest that perioperative IPL seems to be beneficial for ocular surface in patients having laser corneal refractive surgery, since objective and subjective parameters improved in the IPL group compared to controls. On the other hand, OSDI differences faded after 6 months of observation, no significant benefit in patient's symptoms from IPL therapy was observed by the end of the follow-up. However, improvement in some of the objective parameters of ocular surface health such as the IM or the BUT remained.

Further studies shall examine if cost-effectiveness²⁹ justifies the use of IPL in every single patient receiving laser refractive surgery or, according to the evidence showed, focus on treating patients with higher risk preoperatively (pre-existing MGD and mild ocular surface disease).

The main limitation of the study was the lack of a larger sample size to allow a subgroup analysis according to the type of laser technique applied or the degree of preoperative refractive error. Moreover, due to the current low incidence of chronic post laser surgery dry eye syndrome³⁰, sufficient study sample needed to definitely establish the real role of IPL in the prevention of this threatening complication are difficult to be obtained by any clinical trial. Indeed, it is essential to highlight that our study sample was a Caucasian population residing in our Mediterranean area. Therefore, given the potential variations in MGD prevalence³¹ and the diversity in skin types, there may be differences in responses to IPL therapy, which could vary depending on the population.

Conclusion

We present the first clinical trial investigating the role of perioperative IPL therapy as a prophylactic treatment in healthy individuals undergoing laser corneal refractive surgery. Our results suggest that perioperative IPL therapy applied in patients undergoing laser corneal refractive surgery improves objective ocular surface parameters postoperatively, including TM, NI-TBUT and IM. Additionally, it is suggested that IPL therapy could improve postoperative dry eye symptoms along the early postoperative period, as evaluated by the OSDI questionnaire.

Conflicts of interest disclosures

M. Amesty has received grants from L'Acuité (local distributor of Lumenis). The rest of authors have no financial or proprietary interests in any product or company associated with any device, instrument or drug mentioned in this article.

Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.apjo.2023.100029.

References

- Lemp MA, Foulks GN. The definition and classification of dry eye disease. *Ocul Surf*. 2007;5(2):75–92.
- Lee JB, Ryu CH, Kim J-H, et al. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26:1326–1331.
- Rodriguez Calvo-de-Mora M, Dominguez-Ruiz C, Barrero-Sojo F, et al. Autologous versus allogeneic versus umbilical cord sera for the treatment of severe dry eye disease: a double-blind randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2022;100:e396–e408.
- Sanchez-Gonzalez JM, Alonso-Aliste F, Borroni D, et al. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) in Transepithelial Photorefractive Keratectomy (TPRK). *J Clin Med*. 2021;10.
- Wong AH, Cheung RK, Kua WN, et al. Dry eyes after SMILE. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2019;8:397.
- Wilson SE, Ambrósio Jr R. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:405–406.
- Gao S, Li S, Liu L, et al. Early changes in ocular surface and tear inflammatory mediators after small-incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *PLoS One*. 2014;9:e107370.
- Rodríguez A, Alió J, Rodríguez-Prats J. Decrease in goblet cell density following lasik as a cause of dry eye post surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:273.
- Jung JW, Kim JY, Chin HS, et al. Assessment of meibomian glands and tear film in post-refractive surgery patients. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45:857–866.
- Giannaccare G, Taroni L, Senni C, Scoria V. Intense pulsed light therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction: current perspectives. *Clin Optim*. 2019;113–126.
- Qin G, Chen J, Li L, et al. Efficacy of intense pulsed light therapy on signs and symptoms of dry eye disease: a meta-analysis and systematic review. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71:1316–1325.
- Pazo EE, Huang H, Fan Q, et al. Intense pulse light for treating post-LASIK refractory dry eye. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2021;39:155–163.
- Wu Y, Xu L, Song Y, et al. Management of post-LASIK dry eye with intense pulsed light in combination with 0.1% sodium hyaluronate and heated eye mask. *Ophthalmol Ther*. 2022;11:161–176.
- Ge J, Liu N, Wang X, et al. Evaluation of the efficacy of optimal pulsed technology treatment in patients with cataract and Meibomian gland dysfunction in the perioperative period. *BMC Ophthalmol*. 2020;20:1–9.
- Martínez-Hergueta MC, Alió del Barrio JL, Cantó-Cerdán M, Amesty MA. Efficacy and safety of intense pulsed light direct eyelid application. *Sci Rep*. 2022;12:15592.
- Sharma AN, Patel BC. *Laser Fitzpatrick skin type recommendations*. StatPearls Publishing; 2020.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22:640–650.
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:615–621.
- Ying G-s, Maguire MG, Glynn R, Rosner B. Tutorial on biostatistics: linear regression analysis of continuous correlated eye data. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017;24:130–140.
- He M, Huang W, Zhong X. Central corneal sensitivity after small incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted LASIK for myopia: a meta-analysis of comparative studies. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:1–6.
- Demirok A, Ozgurhan EB, Agca A, et al. Corneal sensation after corneal refractive surgery with small incision lenticule extraction. *Optom Vis Sci*. 2013;90:1040–1047.
- Li M, Zhao J, Shen Y, et al. Comparison of dry eye and corneal sensitivity between small incision lenticule extraction and femtosecond LASIK for myopia. *PLoS One*. 2013;8:e77797.
- Xu Y, Yang Y. Dry eye after small incision lenticule extraction and LASIK for myopia. *J Refract Surg*. 2014;30:186–190.
- Shen Z, Zhu Y, Song X, et al. Dry eye after small incision lenticule extraction (SMILE) versus femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (FS-LASIK) for myopia: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0168081.
- Ma KK, Manche EE. Corneal sensitivity and patient-reported dry eye symptoms in a prospective randomized contralateral-eye trial comparing laser in situ keratomileusis and small incision lenticule extraction. *Am J Ophthalmol*. 2022;241:248–253.
- Damgaard IB, Ang M, Farook M, et al. Intraoperative patient experience and post-operative visual quality after SMILE and LASIK in a randomized, paired-eye, controlled study. *J Refract Surg*. 2018;34:92–99.
- Zhao J, Li Y, Yu T, et al. Anterior segment inflammation and its association with dry eye parameters following myopic SMILE and FS-LASIK. *Ann Med*. 2023;55:689–695.
- Solomon KD, De Castro LEF, Sandoval HP, et al. LASIK world literature review: quality of life and patient satisfaction. *Ophthalmology*. 2009;116:691–701.
- Balagos MJTD, Piñero DP, Cantó-Cerdán M, et al. Comparison of the cost-effectiveness of SMILE, FS-LASIK, and PRK for myopia in a private eye center in Spain. *J Refract Surg*. 2022;38:21–26.
- Bower KS, Sia RK, Ryan DS, et al. Chronic dry eye in photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: manifestations, incidence, and predictive factors. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:2624–2634.
- Hassanzadeh S, Varmaghani M, Zarei-Ghanavati S, et al. Global prevalence of meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29:66–75.



Maria C. Martínez-Hergueta, Graduated in Medicine from the University of Castilla-La Mancha in 2014. Specialized in Ophthalmology at the General Hospital University of Alicante in 2019. Official Master of Medicine in Clinical Research. Master's degree in Clinical Ophthalmology. Official Master in Health Management. Master's degree in Diagnostic Imaging in retinal pathology. Fellow of the European Board of Ophthalmology (2019). ICO Examination in Visual Sciences, Optics, Refraction and Instruments; and Clinical Ophthalmology. He is currently working at the General University Hospital of Elda as a specialist in Oculoplastics.



Jorge L. Alió del Barrio, MD, PhD, FEBOS-CR, FWCRS, Consultant in Ophthalmology. Cornea, Cataract and Refractive Surgery Unit, Vissum (Miranza Group), Alicante, Spain. Associate Professor in Ophthalmology. Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain. Jorge L. Alió del Barrio graduated in Medicine and Surgery from the Universidad Autónoma de Madrid. Specialized in Ophthalmology at the University Hospital of Ramón y Cajal (Madrid, 2009–2013), he subspecialized in the area of Cornea, Cataract, Ocular Surface and Refractive Surgery after completing Fellowships at Guy's and St Thomas' Hospital (2013–2014, London, UK) and Moorfields Eye Hospital (2014–2015, London, UK). PhD by the University of Alcalá de Henares (Madrid), he is currently working as a cornea, cataract, ocular surface and refractive surgery surgeon at Vissum (Miranza Group) in Alicante, Spain. He is also Associate Professor in the Department of Ophthalmology in the Faculty of Medicine of the Universidad Miguel Hernández in Alicante. More than 130 publications in prestigious peer reviewed journals and international scientific books support his research and scientific background. Graduated as "Fellow of the European Board of Ophthalmology-Specialist Diploma in Cataract and Refractive Surgery (FEBOS-CR)" from September 2018 and recently awarded (2022) by the Spanish Society of Ophthalmology with the "Premio Arruga" to the best CV of a Spanish ophthalmologists under 40 years of age. Declared as "Gold reviewer" by the *Journal of Refractive Surgery* in 2021 and 2022.



OPEN

Efficacy and safety of intense pulsed light direct eyelid application

María C. Martínez- Hergueta^{1,2}, Jorge L. Alió del Barrio^{1,3}, Mario Canto- Cerdan³ & María A. Amesty⁴✉

To describe the efficacy and safety of intense pulsed light (IPL) applied directly on the eyelids of patients with Meibomian gland dysfunction (MGD) without corneal shield protector. Observational retrospective single centre study where patients underwent 3 treatment sessions of IPL with 2 weeks of interval. The IPL was carried out with Lumenis OPT M22 with a double pass technique of 12 impacts on the infraorbital/lower eyelid region with the 15 × 35 mm guide light (step 1) and a double pass technique of 3 impacts over the upper eyelids with the 8 × 15 mm guide light (step 2). The follow up was conducted through Oculus Keratograph 5 M. 30 patients were enrolled in the study. Although there were no significant differences ($p > 0.05$), non-invasive tear break-up time, ocular redness, and OSDI questionnaire improved during the 3 IPL sessions. A significant improvement ($p = 0.024$) in the percentage of meibomian gland loss was also observed. Regarding tear meniscus, it was found similar measurements before and after treatment. No serious adverse effects were reported during the procedure or in subsequent follow-up. Preliminary results suggest that IPL therapy applied directly on the eyelids without corneal shield could be safe and effective in the treatment of MGD.

Abbreviations

BCVA	Best corrected visual acuity
IOP	Intraocular pressure
IPL	Intense pulsed light
K5M	Oculus Keratograph 5 M
MGD	Meibomian gland dysfunction
NI-BUT	Non-invasive tear break- up time
OSDI	Ocular Surface Disease Index questionnaire
TM	Tear meniscus

Intense Pulsed Light (IPL) has emerged as a new technique for Meibomian Gland Dysfunction (MGD) and evaporative dry eye management. IPL therapy consists in polychromatic pulses of non-coherent neither collimated light based on the principle of selective photothermolysis where the applied energy is absorbed by the chromophores of the human skin (haemoglobin, melanin and water) to generate heat that will destroy the tissue and ablate the blood vessels^{1,2}. The equipment has an emission spectrum ranging from 500 to 1200 nm and mainly consists in a body, a handpiece and a light filter. The light, generated by a flash pulse xenon lamp, is concentrated by a reflector and its wavelength is filtered before its application on the skin. The use of infrared polychromatic light was first tested in 1976 for the treatment of vascular malformations³, it was described in detail in 1983⁴, and it was finally approved as a commercial medical device in 1994⁵. Since then, IPL therapy has been used for more than two decades in dermatology, but it was not until 2002 when it was observed that IPL treated patients with acne-rosacea improved their evaporative dry eye symptoms⁶.

Multiple non-randomized studies have been conducted suggesting a benefit in the dry eye population^{7,8}, but there are not many clinical trials studying the use of IPL in evaporative dry eye and MGD, and there is still great discussion about its real efficacy and safety. A recently published systematic review⁹ found 3 randomized controlled clinical trials, with a total of 114 patients, evaluating the efficacy and safety of IPL for MGD¹⁰⁻¹².

¹Division of Ophthalmology, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain. ²Ophthalmology Department, Hospital General de Elda, Alicante, Spain. ³Cornea, Cataract and Refractive Surgery Unit, Vissum (Miranza Group), Alicante, Spain. ⁴Oculoplastic Unit, Vissum (Miranza Group), Instituto Oftalmológico de Alicante, Avda de Denia s/n, Vissum, 03016 Alicante, Spain. ✉email: alejandraamesty@vissum.com

Fitzpatrick skin	Wavelength filter (nm)	Fluence (J/cm ²)	Pulses	Duration (ms)	Delay (ms)
Lower eyelids-Cheek-Nose					
I	560	20	Triple	3	15
II	560	19	Triple	3	20
III	560	18	Triple	3	25
IV	590	17	Triple	3	30
Upper eyelids					
I	590	11	Triple	6	50
II	590	11	Triple	6	50
III	590	10	Triple	6	50
IV	590	10	Triple	6	50

Table 1. Parameters used according to Fitzpatrick classification.

The first protocol proposed about the most appropriate and safe technique to perform IPL for evaporative dry eye treatment¹³, used energies range from 12 to 14 J/cm² and applied the pulses of light on the periorbital region across the cheeks and nose with the aid of a facial eye shield or an opaque goggle to avoid light was absorbed by intraocular structures. Most authors have been using *these protectors*^{11,14–16} and most clinical guidelines recommend performing the technique under the use of a facial eye shield.

Despite this, it has already been proposed the possibility that direct application on the eyelid skin without facial shield and under adequate protection of the cornea and sclera could even improve further the results. Rong et al.¹⁰ applied 6 impacts of IPL pulses with fluences of 14–16 J/cm² with the 8 × 15 mm guide light directly onto the eyelids using an ocular surface protector such as a Jaeger lid plate placed at the conjunctival sac.

But IPL is an increasingly demanded technique, and sometimes the protectors, especially those for the ocular surface, are uncomfortable for the patients and difficult to place. Toyos et al.^{17,18} evaluated the direct application of IPL without any ocular surface or facial protector and with a cylindrical guide light of 6 mm, observing that with 6 impacts of light and lowering to fluences of 10 J/cm² for the upper eyelid, the technique was safe and also effective for the patients.

To make the technique simpler, *quicker and* more comfortable for the patient, the aim of our work is to demonstrate that performing the IPL with the conventional 8 × 15 mm guide light and 6 impacts on the upper eyelids without any facial or ocular surface protector is effective and safe for the treatment of MGD and reduce the possibility of adverse events related.

Materials and methods

Observational retrospective single centre study conducted in our clinic, Vissum Miranza (Alicante, Spain). All patients provided written informed consent, and institutional review board approval from our institution was obtained with Board Approval Number IMO 201106_156. The study was performed in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. We selected consecutive IPL treated patients between 2020 and 2021 meeting the inclusion criteria: (1) age of at least 18 years; (2) MGD or secondary evaporative dry eye¹⁹; (3) skin Fitzpatrick scale I–IV²⁰. Exclusion criteria were: (1) acute intraocular inflammation; (2) skin Fitzpatrick scale V–VI (3) pregnancy; (4) piercings over the treated zone; (5) personal history of autoimmune diseases, epilepsy or prior herpes; (6) suspicious skin lesions; (7) photosensitivity; (8) treatment in the previous month with photosensitive drugs. All subjects were treated following the same IPL treatment protocol and underwent 3 IPL sessions performed by the same surgeon (MA) with 2 weeks of interval between each session (day 0, day 15 and day 30). Full ophthalmic examination was performed before and after each IPL session. All included patients completed the study.

IPL procedure. Treatments were performed with the M22 Optima IPL (Lumenis, Israel) using a sapphire-cooled guide light of 15 × 35 mm and 8 × 15 mm, and the parameters were adjusted to the appropriate setting according to Fitzpatrick skin classification (Table 1)¹⁴. Treatment was performed after facial cleaning, instillation of 0.1% tetracaine hydrochloride and 0.4% oxybuprocaine hydrochloride topical (Double anaesthetic, Alcon). The IPL protocol was performed in 2 steps: lower eyelids and upper eyelids. First (step 1), we treated the infraorbital and lower eyelid area covering upper lid and lashes with an adhesive facial eye shield (IPL-Eye Patch, Theia, USA) (Fig. 1A) and the 15 × 35 mm guide light. We applied a thick layer of cold ultrasound gel and we performed a double pass technique of 12 contiguous impacts from tragus to tragus across the cheeks and nose at 3 mm from the lower lid margin. Secondly (step 2), we removed the adhesive eye shield from the upper eyelid and placed it on the lower eyelid keeping the eyes closed, hiding the upper and lower eyelashes (Fig. 1B), and applying ultrasound gel on the upper eyelid. We asked patients to look down and we pulled from the brow upwards to tighten the upper eyelid skin. We performed two series of 3 overlaps impacts of IPL with the 8 × 15 mm guide light at 3 mm from the lid margin.

Finally, we performed the expression of the meibomian glands using Collins meibomian gland forceps (German) immediately after the IPL treatment.

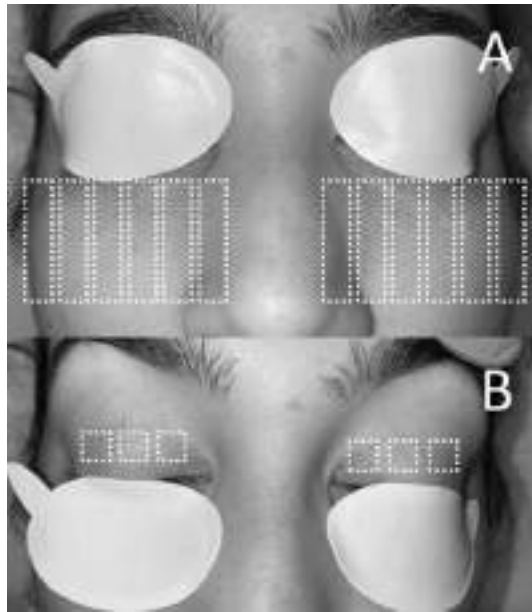


Figure 1. IPL protocol (A) Step 1. (B) Step 2.

Clinical assessment. Data collection before and 45 days after the enrolment (2 weeks after the last IPL therapy) included: (1) best corrected visual acuity (BCVA); (2) intraocular pressure (IOP); (3) slit-lamp examination (ocular surface, corneal or eyelid abnormalities, meibomian gland yield, Oxford scale of corneal fluorescein staining²¹, lens injury and fundus examination); (4) and Oculus Keratograph 5 M (K5M) (Oculus, Wetzlar, Germany) with Jenvis dry eye report (Jenvis Research Institute, Jena, Germany) including: (a) tear meniscus height (TM); (b) non-invasive tear break-up time (NI-BUT); (c) ocular redness according to the Jenvis grading scale; (d) infrared meibography; (e) Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire²². TM was qualitatively analysed based on its height, assuming a value of 1 as very high (≥ 0.35 mm); 2 as normal (0.20–0.35 mm); 3 as slightly reduced (0.15–0.20 mm) and 4 as low (≤ 0.15 mm). NI-BUT was also qualitatively analysed, considering 1 as above average (≥ 15 s); 2 as normal (11–15 s); 3 as short (7–11 s); and 4 as very short (< 7 s). *Ocular redness* was classified based on the area percentage ratio between the vessels and the rest of the analyzed area, with the maximum ratio, according to the manufacturer of 4, so consider 1 as normal redness (0 to 1.5); 2 as mild redness (1.6 to 2.5); 3 as moderate (2.6 to 3.5) and 4 as severe (3.5 to 4). Meibomian glands were analysed according to the degree of loss on the Jenvis grading scale: 1 for a loss under 33%; 2 for a loss between 33 and 66%, and 3 for a greater loss.

Ethical approval and consent to participate. Ocular microsurgery institute approval obtained and written informed consent was obtained from all study participants.

Consent for publication. The participants have consented the submission of data to the journal.

Statistical analysis. All data was analysed using IBM SPSS Statistics for Windows version 22.0. Descriptive Statistics were expressed as means and standard deviations. After testing the normality of the variables with the Kolmogorov–Smirnov test, data before and after IPL was compared using the Wilcoxon signed-rank test. Correlations were evaluated with Spearman’s Rho correlation. Statistical differences were set at $p < 0.05$.

Results

30 patients (60 eyes) were included in the study, of which 20 (66.6%) were women and 10 (33.3%) men. Mean age was 57.7 ± 15.9 years (range 28–85).

Most patients tolerated well the IPL sessions, and all patients were able to complete them. During the IPL procedure, 4 patients (13.34%) complained about pain and discomfort at some point, but by doubling the delay between pulses, these sessions could be finished without further complaints. No adverse events following IPL were reported in any patient, including intraocular inflammation, iris transillumination, lens injury, skin burns, ocular hypertension, fundus abnormalities or visual loss.

TM, NI-BUT redness and meibography results were qualitatively analysed as previously described (Tables 2, 3). No significant differences were found in the measurement of TM ($p = 0.724$) (Table 2). Statistically significant values were also not observed neither in NI-BUT nor in the ocular redness outcome ($p > 0.05$). However, while 37.29% of patients had a NI-BUT considered short or very short before IPL (2.07 ± 1.17), this was reduced to 33.33% at the end of follow-up (1.97 ± 1.15) (Tables 2, 3).

We couldn’t find a statistically significant improvement in OSDI questionnaire ($p = 0.888$), despite OSDI score improved from 32.03 ± 23.8 pre-IPL to 30.85 ± 21.4 after 3 IPL sessions.

	Pre Treatment	Post Treatment		Pre Treatment		Post Treatment	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD		Frequency	Valid percent (%)	Frequency	Valid percent (%)
Tear Meniscus (millimeters)	0.33 \pm 0.14	0.38 \pm 0.17	Very high	26	43.3	24	40
			Normal	29	48.3	30	50
			Slightly reduced	3	5	5	8.3
			Low	2	3.3	1	1.7
BUT (seconds)	13.60 \pm 5.01	14.95 \pm 5.71	Above average	28	47.46	31	51.7
			Normal	9	15.25	9	15
			Short	13	20.3	11	18.3
			Very short	10	16.9	9	15
Redness (vessels ratio)	1.48 \pm 0.60	1.43 \pm 0.55	Normal	36	60	37	61.7
			Mild	20	33.3	20	33.3
			Moderate	4	6.7	3	5
Meibography	1.59 \pm 0.67	1.40 \pm 0.74	No loss	1	1.7	2	3.3
			Less than 33%	27	45.8	39	65
			Less than 66%	26	44.1	12	20
			More than 66%	5	8.5	7	11.7

Table 2. Descriptive analysis of the Keratograph outcomes of the 60 eyes. Tear Meniscus, BUT and ocular redness have been described as quantitative outcomes also.

	Pre treatment	Post treatment	<i>p</i> -value
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Tear Meniscus	1.68 \pm 0.73	1.72 \pm 0.69	0.724
BUT	2.07 \pm 1.17	1.97 \pm 1.15	0.690
Redness	1.47 \pm 0.62	1.43 \pm 0.59	0.660
Meibography	1.59 \pm 0.67	1.40 \pm 0.74	0.024*
OSDI	32.03 \pm 23.82	30.85 \pm 21.41	0.880

Table 3. Statistical results of the Keratograph outcomes of the study and comparison of the Pre-Post IPL using the Wilcoxon paired samples test ($p < 0.05$).

Meibography showed a statistically significant improvement after the 3 IPL sessions ($p = 0.024$). Pre-IPL data showed that 52.5% of study population had a percentage of Meibomian gland loss \geq grade 2, while only 31.67% presented it at the end of the follow-up (Table 3 and Figs. 2, 3).

There was a direct correlation between age and redness before ($r = 0.683$, $p < 0.001$) and after treatment ($r = 0.689$, $p < 0.001$) (older patients presented greater ocular redness). We also found an inverse correlation between age and tear meniscus height before ($r = -0.354$; $p = 0.006$) and after treatment ($r = -0.382$; $p = 0.003$) (older patients had a smaller tear meniscus). No correlation with age was found for the rest of parameters (Table 4).

Discussion

IPL mechanism of action for dry eye disease is not entirely clear, although most authors propose that this therapy leads to events such as the destruction of superficial blood vessels with subsequent reduction of local inflammation, the liquefy of the meibum and antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant effects²³.

During their evolution, IPL devices have been modified in order to reduce its side effects and expand its indications. The new generations allow filtering the wavelength spectrum by quartz or sapphire crystals towards greater lengths that impact on skin structures deeper in respect to the epidermis. The removable filters also allow to choose the wavelength needed for specific lesions. In the same way, a fractionation of the pulse energy has been carried out, and new cooling systems have been designed to avoid skin injury^{1,2,23}. Among the side effects that may occur, the most frequent is pain during treatment application. This has been mitigated thanks to new refrigeration systems. Skin erythema and oedema have been reported hours or less commonly days after treatments, but both are transitory. Pigmentation changes and hypertrophic scars are uncommon^{11,15,16,23}. Ocular complications have been described also when applying high fluences as 20 J/cm². There are reports of anterior uveitis, iris transillumination defects and alterations that lead to synechiae and pupillary blockage with subsequent angle closure^{24–26}.

Rong et al.¹⁰ used the 8 \times 15 mm guide light and applied IPL pulses with the 560 nm filter and fluences of 14–16 J/cm² directly onto the eyelids with a Jaeger lid plate and demonstrates that at this fluences and under

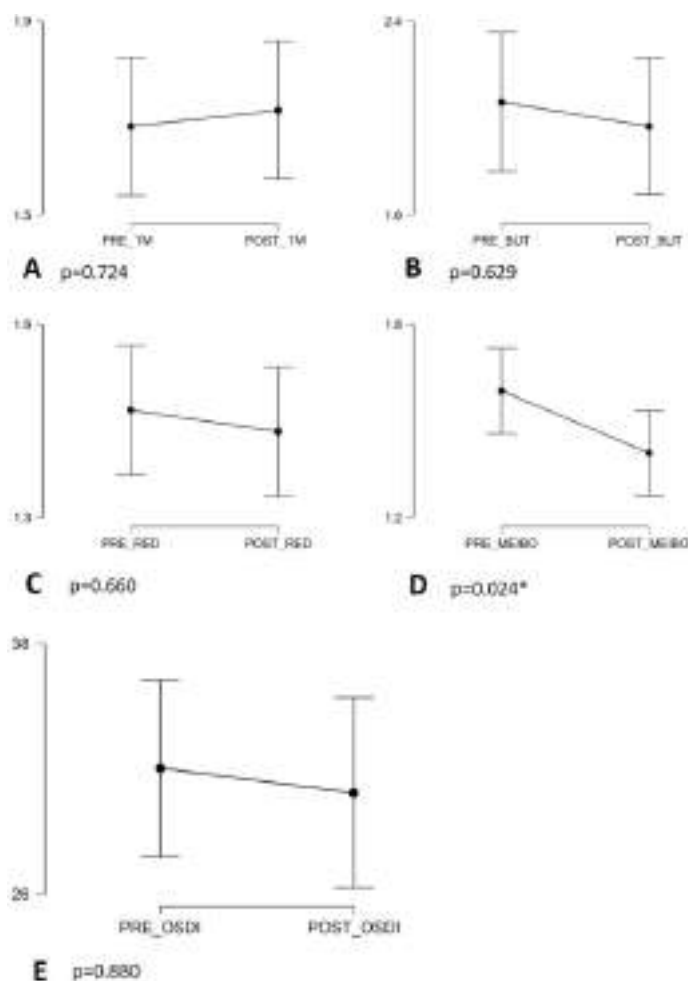


Figure 2. Time outcomes before and after treatment. (preTM, pre tear meniscus; postTM, post tear meniscus; preBUT, pre break-up time; postBUT, post break-up time; preRED, pre redness; postRED, post redness; preMEIBO, premeibography; postMEIBO, postmeibography).

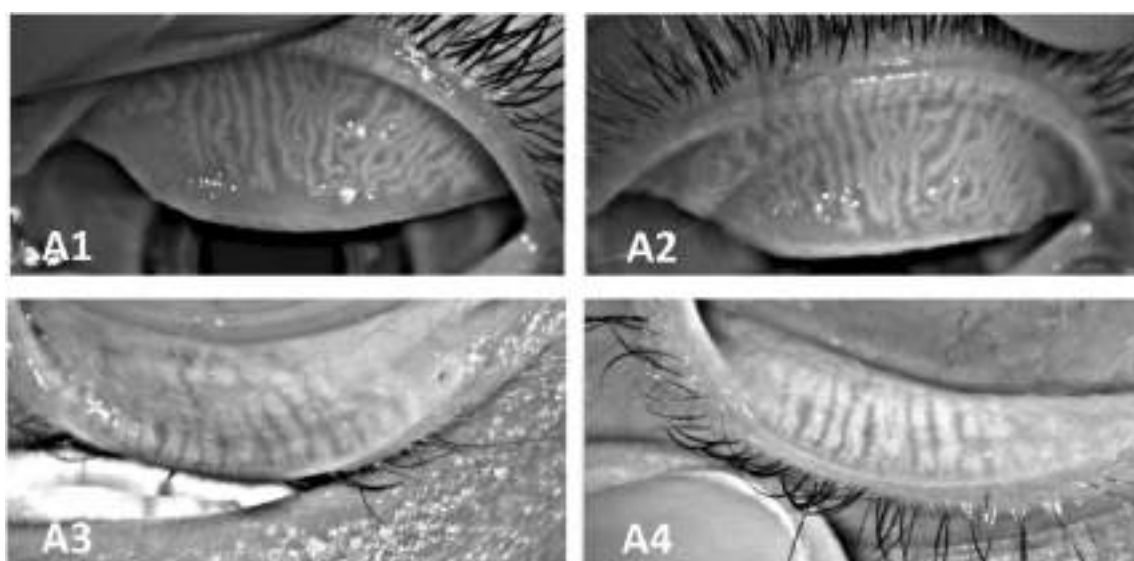


Figure 3. Meibography examination of the upper and lower eyelids before (A1, A3) and after (A2, A4) IPL showed that there is an improvement in the number of glands.

		Spearman's rho	p-value
Tear Meniscus*	Pre treatment	-0.354	0.006*
	Post treatment	-0.382	0.003*
BUT	Pre treatment	0.084	0.529
	Post treatment	0.159	0.225
Redness*	Pre treatment	0.683	<0.001*
	Post treatment	0.689	<0.001*
Meibography	Pre treatment	-0.056	0.675
	Post treatment	0.108	0.414
OSDI	Pre treatment	0.009	0.944
	Post treatment	-0.234	0.089

Table 4. Spearman rho correlation between age and Keratograph outcomes. Significant values are in italics.

corneal surface protection the treatment is effective and safe without ocular complications. Toyos et al.^{17,18} used the 6 mm cylindrical guide light with a 590 nm filter and fluences of 10 J/cm² and they obtained promising results in terms of safety and efficacy. However, their assessments consisted in a clinician-measured tear breakup time and subjective questionnaires for dry eye symptoms 24 h prior the IPL treatment.

In our study, we have used the 8 × 15 mm guide light with fluences of 10–11 J/cm² and the 590 nm filter onto the upper eyelids and we have evaluated its efficacy through a non-observer dependent test as the Oculus Keratograph 5 M. Safety was assessed through BCVA, IOP measurement, and slit-lamp examination to assess for abnormalities. No adverse effects were reported after our technique, as previously mentioned, so its direct application at low energies without a facial or ocular surface shield seems to be safe. Objective data regarding the efficacy showed an improvement in all the analysed parameters (except for the TM), but differences were statistically significant for the meibography, observing an improvement in the number and morphology of the meibomian glands. The 6 mm cylindrical guide light is likely to be able to concentrate energy more optimally in the area to be treated, even improving these outcomes.

Limitations of our study include its retrospective nature and the relatively small study sample. Further randomized control trials with larger sample are necessary to determine the optimal level of energy for each guide light type to assure safety, without the aid of a corneal shields, while keeping an adequate level of efficiency.

Conclusions

To the authors' knowledge, this is the first time that the follow-up of IPL procedure directly applied without corneal shield protector for MGD have been carried out by the Oculus Keratograph 5 M. In summary, although more studies are needed to determine if the 6 mm cylindrical handpiece can maintain previously reported levels of effectiveness, performing this procedure with the conventional guide and low-fluences has been proved to be safe, since there were no adverse effects, and shows objective meibography improvement and results of moderate efficacy in the NI-BUT, ocular redness and OSDI questionnaire.

Data availability

All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].

Received: 24 March 2022; Accepted: 3 August 2022

Published online: 16 September 2022

References

- Raulin, C., Greve, B. & Grema, H. IPL technology: A review. *Lasers Surg. Med.* **32**, 78–87 (2003).
- Babilas, P., Schreml, S., Szeimies, R. & Landthaler, M. Intense pulsed light (IPL): A review. *Lasers Surg. Med.* **42**, 93–104 (2010).
- Mühlbauer, W., Nath, G., Kreitmair, A. Treatment of capillary hemangiomas and nevi flammei with light. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 91–94 (1976).
- Anderson, R. & Parrish, J. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* **220**, 524–527 (1983).
- Goldman, M. P. Treatment of benign vascular lesions with the Photoderm VL high-intensity pulsed light source. *Adv. Dermatol.* **13**, 503–521 (1997).
- Toyos, R., McGill, W. & Briscoe, D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; A 3-year retrospective study. *Photomed. Laser Surg.* **33**, 41–46 (2015).
- Gupta, P., Vora, G., Matossian, C., Kim, M. & Stinnett, S. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can. J. Ophthalmol.* **51**, 249–253 (2016).
- Albietz, J. & Schmid, K. Intense pulsed light treatment and meibomian gland expression for moderate to advanced meibomian gland dysfunction. *Clin. Exp. Optom.* **101**, 23–33 (2018).
- Cote, S. *et al.* Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013559> (2020).
- Rong, B. *et al.* Intense pulsed light applied directly on eyelids combined with Meibomian gland expression to treat Meibomian gland dysfunction. *Photomed. Laser Surg.* **36**, 326–332 (2018).

11. Arita, R., Fukuoka, S. & Morishige, N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocul. Surf.* **17**, 104–110 (2019).
12. Craig, J. P., Chen, Y. H. & Turnbull, P. R. Cumulative effect of Intense Pulsed Light (IPL) therapy for Meibomian Gland Dysfunction (MGD) confirmed in prospective, double-masked, placebo-controlled trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **56**, 6194–6194 (2015).
13. First Paper Ever on Intense Pulse Light IPL for Dry Eye Disease — Toyos Clinic. *Toyos Clinic* (2022). at <https://toyosclinic.com/blog-feed/jpst1fb36fd0roveb4jddg2hgveaf5>.
14. Li, D., Lin, S. & Cheng, B. Intense pulsed light treatment for meibomian gland dysfunction in skin types III/IV. *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg.* **37**, 70–76 (2019).
15. Arita, R., Mizoguchi, T., Fukuoka, S. & Morishige, N. Multicenter study of intense pulsed light therapy for patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Cornea* **38**, e4–e4 (2018).
16. Choi, M. *et al.* Meibum expressibility improvement as a therapeutic target of intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction and its association with tear inflammatory cytokines. *Sci. Rep.* <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44000-0> (2019).
17. Toyos, R., Toyos, M., Willcox, J., Mulliniks, H. & Hoover, J. Evaluation of the safety and efficacy of intense pulsed light treatment with meibomian gland expression of the upper eyelids for dry eye disease. *Photobiomod. Photomed. Laser Surg.* **37**, 527–531 (2019).
18. Toyos, R. & Toyos, M. Safety and efficacy of intense pulsed light treatment with expression for severe meibomian gland dysfunction of the upper eyelids using a novel lightguide. *Iovs.arvojournals.org* (2022). at <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2746603>.
19. Tomlinson, A. *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the diagnosis subcommittee. *Investig. Ophthalm. Vis. Sci.* **52**, 2006 (2011).
20. Sharma, A. & Patel, B. Laser Fitzpatrick Skin Type Recommendations. *Ncbi.nlm.nih.gov* (2022). at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557626/>.
21. Bron, A., Evans, V. & Smith, J. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* **22**, 640–650 (2003).
22. Schiffman, R. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch. Ophthalmol.* **118**, 615 (2000).
23. Giannaccare, G., Taroni, L., Senni, C. & Scorcia, V. <p>Intense pulsed light therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction: Current perspectives</p>. *Clin. Optim.* **11**, 113–126 (2019).
24. Crabb, M., Chan, W., Taranath, D. & Huilgol, S. Intense pulsed light therapy (IPL) induced iritis following treatment for a medial canthal capillary malformation. *Australas. J. Dermatol.* **55**, 289–291 (2014).
25. Lee, W., Murdock, J., Albin, T., O'Brien, T. & Levine, M. Ocular damage secondary to intense pulse light therapy to the face. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* **27**, 263–265 (2011).
26. Javey, G., Schwartz, S. & Albin, T. Ocular complication of intense pulsed light therapy: Iris photoablation. *Dermatol. Surg.* **36**, 1466–1468 (2010).

Acknowledgements

We are grateful for the support from Vissum Miranza group.

Author contributions

M.M.: study concept and design, analysis and interpretation of data, drafting the manuscript. J.A.: study concept and design, analysis and interpretation of data, revising the manuscript for intellectual content. M.C.: acquisition of data, analysis and interpretation of data, revising the manuscript for intellectual content. M.A.: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, revising the manuscript for intellectual content, study supervision.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.A.A.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

