



Universidad de Valladolid

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
INSTITUTO DE OFTALMOBIOLOGÍA APLICADA**

**“ESTUDIO IN VIVO DE PARÁMETROS CLÍNICOS
DE BIOMECÁNICA CORNEAL EN UN MODELO DE EDEMA
GENERADO TRAS LA CIRUGÍA DE CATARATAS
MEDIANTE FACOEMULSIFICACIÓN”**

**Presentada por MARÍA SANCHIDRIÁN MAYO
para optar al grado de Doctora por la Universidad de Valladolid**

Dirigida por:

Dr. Miguel J. Maldonado López

Dr. Alberto López Miguel

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 21 del R.D. 1393/2007 de 29 de octubre y Art. 4 c)
de la Normativa para la defensa de la Tesis Doctoral)

D. Miguel José Maldonado López, con D.N.I. no 25149971-T, y D. Alberto López Miguel, con D.N.I. 71121957-T, profesores del departamento de Cirugía, Otorrinolaringología, Oftalmología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina e investigadores del Instituto de Oftalmobiología Aplicada, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “ESTUDIO IN VIVO DE PARÁMETROS CLÍNICOS DE BIOMECÁNICA CORNEAL EN UN MODELO DE EDEMA GENERADO TRAS LA CIRUGÍA DE CATARATAS MEDIANTE FACOEMULSIFICACIÓN” presentada por Doña María Sanchidrián Mayo, alumna del programa de Doctorado en Ciencias de la Visión impartido por el Instituto de Oftalmobiología Aplicada autoriza la presentación de la misma, considerando que es APTA para su defensa.

Valladolid, 1 de Septiembre de 2016

Los Directores de la Tesis,

Fdo.: Miguel J. Maldonado López

Fdo: Alberto López Miguel

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

La presente tesis doctoral ha dado lugar a las siguientes publicaciones en revistas científicas especializadas:

El siguiente manuscrito se encuentra bajo revisión en la revista *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology (Anexo I)*:

Accuracy of Non-contact Specular Microscopy for the Measurement of Central Pachymetry in Corneal Edema. Alberto López-Miguel, María Sanchidrián, Itziar Fernández, Alfredo Holgueras, Miguel J. Maldonado, PhD.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS CIENTÍFICOS:

La presente tesis doctoral ha dado lugar a las siguientes comunicaciones:

Precisión de la medida de la paquimetría central en el edema cornea con un sistema de microscopía especular de no contacto. María Sanchidrián Mayo, Alberto López-Miguel, Miguel J. Maldonado-López. 92 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Comunicación en póster. 21-24 septiembre 2016. Málaga.

AGRADECIMIENTOS

“A los Doctores Miguel Maldonado López, Alberto López Miguel, Itziar Fernández y Darío Iglesias Cortiña, por su colaboración para el desarrollo de este estudio, así como por inferirme motivación hacia la investigación.”

“Al Instituto de Oftalmología y Biología Aplicada, el Hospital Universitario “Río Hortega” y la Universidad de Valladolid, por el apoyo institucional que han prestado al desarrollo de esta investigación.”

“A mis predecesores, mis padres y los padres de éstos, a ellos que labraron el camino por el que ahora puedo volar libre por mí misma.”

“A África, el hermoso continente que tanto sueños y proyectos me ha inspirado.”

María Sanchidrián Mayo

Julio 2016

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	23
1.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA CORNEA	23
1.1.1 EPITELIO:.....	25
1.1.2 CAPA DE BOWMAN:.....	27
1.1.3 ESTROMA:	27
1.1.4 MEMBRANA DE DESCEMET:.....	30
1.1.5 ENDOTELIO:.....	31
1.1.6 LIMBO.....	34
1.2 INERVACIÓN	35
1.3. VASCULARIZACIÓN	37
1.4. FISIOLÓGÍA CORNEAL:	37
1.4.1 METABOLISMO:.....	37
1.4.1.1 EPITELIO:.....	37
1.4.1.2 ENDOTELIO:.....	39
1.4.2 CONTROL DE LA HIDRATACIÓN DEL ESTROMA:	39
1.4.2.1 BARRERA EPITELIAL Y ENDOTELIAL.....	40
1.4.2.2 PRESIÓN DEL ESTROMA.....	41
1.4.2.3 TRANSPORTE IÓNICO A TRAVÉS DEL EPITELIO Y ENDOTELIO	41
1.4.2.4 PRESIÓN INTRAOCULAR	42
1.4.2.5 EVAPORACIÓN DE AGUA DESDE SUPERFICIE CORNEAL..	43
1.4.3 TRANSPARENCIA CORNEAL.....	43
1.5. PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DE LA CÓRNEA	44
1.5.1 ANALIZADOR DE RESPUESTA OCULAR (anglosajón, <i>ORA</i>).....	46
1.5.1.1 FUNCIONAMIENTO DEL ORA Y PARÁMETROS:.....	47
1.5.2. Tonometría de visualización de Scheimpflug dinámica	59
1.6 CLASIFICACIÓN DE LAS CATARATAS	62
1.7 BIOMETRÍA (NO CONTACTO)	64

1.8. PAQUIMETRÍA	67
1.8.1 PAQUIMETRÍA DE CONTACTO	67
1.8.1.1. PAQUIMETRÍA ULTRASÓNICA (ORA)	68
1.8.1.2. BIOMICROSCOPIA ULTRASÓNICA.....	69
1.8.2. PAQUIMETRÍA DE NO CONTACTO	70
1.8.2.1. PAQUIMETRÍA ÓPTICA	70
1.8.2.2 MICROSCOPIO ESPECULAR.....	71
1.9. ENDOTELIO CORNEAL: MICROSCOPIA ESPECULAR	72
2. JUSTIFICACIÓN	76
3. HIPÓTESIS	83
4. OBJETIVOS:	85
4.1 OBJETIVO GENERAL	85
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	85
5. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS	87
5.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO	87
5.2 PARTICIPANTES.....	87
5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	87
5.2.2 MODELO EXPERIMENTAL DE EDEMA CORNEAL EN HUMANOS	
.....	89
5.3 EVALUACIÓN OCULAR	90
5.3.1. AGUDEZA VISUAL, REFRACCIÓN Y QUERATOMETRÍA.....	91
5.3.2 CLASIFICACIÓN DE LA CATARATA	93
5.3.3 BIOMETRÍA ÓPTICA.....	93
5.3.4. ESPESOR CORNEAL: PAQUIMETRÍA	94
5.3.4.1. PAQUIMETRÍA DE CONTACTO.....	94
5.3.4.2. PAQUIMETRÍA DE NO CONTACTO.....	94
5.3.5 ESTUDIO DEL ENDOTELIO OCULAR	95
5.3.6. TONOMETRÍA OCULAR.....	96
5.3.6.1 PNEUMOTONOMETRÍA CONVENCIONAL	96
5.3.6.2 TONOMETRÍA BIDIRECCIONAL DINÁMICA	96
5.3.7. BIOMECÁNICA CORNEAL.....	97
5.3.8. VARIABLES DE LA FACOEMULSIFICACIÓN.....	97

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA	98
5.4.1. DESCRIPTIVOS	98
5.4.2 EVOLUCIÓN PAQUIMÉTRICA Y ENDOTELIAL EN EL TIEMPO..	98
5.4.3 INFLUENCIA DEL EDEMA CORNEAL EN BIOMECÁNICA CORNEAL.....	100
5.4.4 INFLUENCIA DEL EDEMA EN LA MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR	102
5.4.5. ACUERDO ENTRE LAS MEDICIONES DE PAQUIMETRÍA CENTRAL	104
5.4.6. ACUERDO ENTRE LAS MEDICIONES DE PRESIÓN INTRAOCULAR	106
6. RESULTADOS ESTADÍSTICOS	108
6.1. DESCRIPTIVOS	108
6.1.1. EDAD Y SEXO DE LA MUESTRA.....	108
6.1.2 TIPOLOGÍA DE CATARATA	109
6.1.3. AGUDEZA VISUAL Y REFRACCIÓN MUESTRA	110
6.1.4. LONGITUD ANTEROPOSTERIOR OCULAR	111
6.1.5 CIRUGÍA INTRAOCULAR.....	111
6.1.5.1. TIEMPOS QUIRÚRGICOS:.....	111
6.1.5.2. POTENCIA DE LALENTE INTRAOCULAR.....	112
6.2 EVOLUCIÓN DE VARIABLES EN EL TIEMPO	112
6.2.1 PAQUIMETRÍA DE NO CONTACTO	112
6.2.2. PAQUIMETRÍA DE CONTACTO	114
6.2.3 ENDOTELIO CORNEAL	117
6.3 INFLUENCIA DEL EDEMA CORNEAL EN LA BIOMECÁNICA CORNEAL.	129
6.3.1. VARIABLE DEPENDIENTE: HC.....	129
6.3.2.VARIABLE DEPENDIENTE: FRC.....	132
6.4. INFLUENCIA DEL EDEMA CORNEAL SOBRE LAS MEDIDAS DE LA PRESIÓN OCULAR	135
6.4.1 PRESIÓN GOLDMANN CORRELACIONADA (ORA).....	135
6.4.2 PRESIÓN INTRAOCULAR CORNEO-COMPENSADA.....	138
6.5 ACUERDO ENTRE LAS MEDICIONES DE PAQUIMETRÍA CENTRAL	141

6.6 ACUERDO ENTRE LAS MEDICIONES DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR	147
6.6.1. PRESIÓN CORNEAL-COMPENSADA vs PRESIÓN GOLDMAN.	148
6.6. 2. PRESIÓN INTRAOCULAR CORNEAL-COMPENSADA vs PNEUMOTONOMETRÍA CONVENCIONAL.....	153
6.6.3. PRESIÓN INTRAOCULAR GOLDMAN vs PNEUMOTONOMETRÍA CONVENCIONAL.....	158
7. DISCUSIÓN	164
7.1 DISCUSIÓN DEL MATERIAL Y MÉTODOS	164
7.1.1 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA UTILIZADA	164
7.1.2 VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA:	167
7.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	169
7.2.1 INFLUENCIA DEL EDEMA CORNEAL EN LA BIOMECÁNICA CORNEAL.....	169
7.2.2 INFLUENCIA DEL EDEMA CORNEAL SOBRE LAS MEDIDAS DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR	175
7.2.3 INTERCAMBIABILIDAD DE LA PAQUIMETRIA DE NO CONTACTO Y LA ULTRASÓNICA EN LA MEDIDA DEL EDEMA CORNEAL	180
7.2.4. INTERCAMBIABILIDAD DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN CONDICIONES DE EDEMA CORNEAL.....	188
8. CONCLUSIONES	193
8.1 GENERAL.....	194
8.2 ESPECÍFICAS	193
9. BIBLIOGRAFIA	196
10. ANEXOS	227

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Equivalencias de escalas de agudeza visual.
- Tabla 2.** Evolución de la agudeza visual (LogMAR) y refracción en la muestra.
- Tabla 3.** Diferencias de medias en la evolución en el tiempo de la paquimetría de no contacto según el modelo creado.
- Tabla 4.** Diferencias de medias en la evolución en el tiempo de la paquimetría de contacto según el modelo creado.
- Tabla 5.** Diferencias de medias en la evolución en el tiempo del tamaño mínimo de la célula endotelial según el modelo creado.
- Tabla 6.** Diferencias de medias en la evolución en el tiempo del tamaño máximo de la célula endotelial según el modelo creado.
- Tabla 7.** Diferencias de medias en la evolución en el tiempo del tamaño medio de la célula endotelial según el modelo creado.
- Tabla 8.** Diferencias de medias en la evolución en el tiempo de la densidad endotelial según el modelo creado.
- Tabla 9.** Diferencias de medias en la evolución en el tiempo del porcentaje de hexagonalidad del endotelio según el modelo creado.
- Tabla 10.** Diferencias de medias en la evolución en el tiempo del coeficiente de variación del endotelio según el modelo creado.
- Tabla 11.** Evolución de la HC en la muestra: valores descriptivos.
- Tabla 12.** Estimación de la histéresis corneal a partir del modelo de efectos lineales mixtos.
- Tabla 13.** Estimación de la HC en función de CCT a partir del modelo de la muestra.

- Tabla 14.** Evolución del FRC en la muestra: valores descriptivos.
- Tabla 15 .** Estimación del FRC a partir del modelo de efectos lineales mixtos.
- Tabla 16.** Estimación del FRC en función de CCT a partir del modelo de la muestra.
- Tabla 17.** Evolución de la presión intraocular Goldman correlacionada (mm Hg) (ORA) en la muestra.
- Tabla 18.** Estimación de la PIOg (mm Hg) (ORA) a partir del modelo de la muestra según paquimetría central.
- Tabla 19.** Predicciones de la PIOg (mm Hg) según paquimetría central a partir del modelo de la muestra.
- Tabla 20.** Evolución de la presión corneal-compensada (mm Hg) (ORA) en la muestra.
- Tabla 21.** Estimación de la PIOcc (mm Hg) (ORA) a partir del modelo de la muestra según paquimetría central.
- Tabla 22.** Predicciones de la PIOcc (mm Hg) según paquimetría central a partir del modelo de la muestra.
- Tabla 23.** Valores paquimétricos centrales obtenidos con microscopio especular y ultrasonidos en la muestra en las 4 visitas.
- Tabla 24.** Evolución de la PIOg, PIOcc y PIOaire en la

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Capas de la córnea humana.
- Figura 2.** Imagen del procesamiento para el análisis del endotelio con el sistema Topcon SP-3000P.
- Figura 3.** Diferencia entre la presión de aplanamiento en inward y la presión de aplanamiento en outward: histéresis corneal.
- Figura 4.** Histograma de distribución de HC en tres poblaciones.
- Figura 5.** Señal de aplanamiento corneal de un ojo con queratocono.
- Figura 6.** Imagen del sistema Corvis ST mostrando la aplanación que sufre la córnea y los datos aportados por el aparato (Wang y cols, 2015).
- Figura 7.** Clasificación LOCS III (Lens Opacities Classification System).
- Figura 8.** Imagen del biómetro Lenstar LS 900 empleado en la estudio.
- Figura 9.** Imagen representando las mediciones biométricas que realiza el Sistema Lenstar LS900.
- Figura 10.** Medición de paquimetría con microscopía especular.
- Figura 11.** Distribución de la muestra por grupos de edad.
- Figura 12.** Distribución de la muestra según tipo de cataratas (LOCS III).
- Figura 13.** Box-plot distribución de las cataratas de la muestra según sexo y lateralidad.
- Figura 14.** Evolución de la paquimetría de no contacto según el modelo (miras).
- Figura 15.** Evolución de la paquimetría de contacto según el modelo (miras).

-Figura 16. Evolución del tamaño mínimo de la célula endotelial según el modelo (micras cuadradas).

-Figura 17. Evolución del tamaño máximo de la célula endotelial según el modelo (micras cuadradas).

-Figura 18. Evolución del tamaño medio de la célula endotelial según el modelo (micras cuadradas).

-Figura 19. Evolución de la densidad endotelial según el modelo (células / milímetro cuadrado).

-Figura 20. Evolución del porcentaje de hexagonalidad del endotelio según el modelo.

-Figura 21. Evolución del coeficiente de variación del endotelio según el modelo (micras cuadradas).

-Figura 22. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la paquimetría central obtenida con la técnica de microscopía especular y ultrasónica convencional en la visita preoperatoria.

-Figura 23. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la paquimetría central obtenida con la técnica de microscopía especular y ultrasónica convencional en la visita de un día postoperatorio.

-Figura 24. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la paquimetría central obtenida con la técnica de microscopía especular y ultrasónica convencional en la visita de un mes postoperatorio.

-Figura 25. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la paquimetría central obtenida con la técnica de microscopía especular y ultrasónica convencional en la visita de tres meses postoperatorios.

-Figura 26. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOcc en la visita preoperatoria.

-Figura 27. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOcc en la visita postoperatoria de primer día.

-Figura 28. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOcc en la visita postoperatoria de primer mes.

-Figura 29. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOcc en la visita postoperatoria de tercer mes.

-Figura 30. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOcc y PIOaire en la visita preoperatoria.

-Figura 31. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOcc y PIOaire en la visita postoperatoria de primer día.

-Figura 32. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOcc y PIOaire en la visita postoperatoria de primer mes.

-Figura 33. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOcc y PIOaire en la visita postoperatoria de tercer mes.

-Figura 34. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOaire en la visita preoperatoria.

-Figura 35. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOaire en la visita postoperatoria de primer día.

-Figura 36. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOaire en la visita postoperatoria de primer mes.

-Figura 37. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOaire en la visita postoperatoria de tercer mes.

ABREVIATURAS

- **CCI:** coeficiente de correlación intercalase
- **CO2:** dióxido de carbono
- **D:** dioptría
- **DE:** desviación estándar
- **DT:** desviación típica
- **FRC:** factor de resistencia corneal
- **G:** gauge: calibre
- **GPAA:** glaucoma primario de ángulo abierto
- **HbA1c:** hemoglobina glicosilada
- **HC:** histéresis corneal
- **Hz:** herzio
- **ICRS:** acrónimo en inglés de Intracorneal Ring Segment
- **LIO:** lente intraocular
- **K:** constante
- **LASEK:** laser assisted sub epithelial keratomileusis: queratomileusis subepitelial asistida por láser
- **LASIK:** laser assisted in situ keratomileusis: queratomileusis in situ asistida por láser
- **LED:** diodo emisor de luz, acrónimo en inglés de Light-emitting Diode
- **LoA:** límites de acuerdo
- **LOCS:** acrónimo del inglés lens opacities classification system: clasificación de las opacidades del cristalino
- **LogMAR:** logaritmo del mínimo ángulo de resolución

- **msec:** milisegundo
- **MSM:** María Sanchidrián Mayo
- **n:** número de individuos
- **Na/K ATP-asa:** bomba de intercambio de sodio/potasio ATP asa
- **nm:** nanómetro
- **OCT:** acrónimo del inglés Optical Coherence Tomography, tomografía de coherencia óptica
- **OHTS:** acrónimo en inglés: hypertension treatment study: estudio de hipertensión intraocular.
- **ORA:** acrónimo en inglés de Ocular Response Analyzer
- **P:** presión
- **p:** nivel de significación estadística
- **PIO:** presión intraocular
- **PIOaire:** pneumotonometría intraocular
- **PIOcc:** presión intraocular corneal-compensada del dispositivo denominado ORA
- **PIOg:** presión intraocular Goldman correlacionada del dispositivo denominado ORA
- **PRK:** queratectomía fotorrefractiva
- **R:** radio corneal

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA CORNEA

La córnea es un tejido transparente y avascular situado en la superficie anterior del globo ocular. Sus dimensiones son variables entre los individuos y oscilan entre 11 y 12 mm en el eje horizontal y 10-11 mm en el eje vertical. Su índice de refracción es de 1,376.

Es considerada una superficie esférica en la que la media del radio de curvatura de la zona central (denominada zona óptica) es de 7,8 mm (6,7-9,4 mm). En la parte posterior este radio se estima en 6,8 mm (Katz M, 1989). Por tanto, la córnea contribuye al 74% o 43,25 dioptrías de la potencia dióptrica total del ojo humano (estimada en unas 58 dioptrías), de las que la superficie anterior contribuye a +48,8 dioptrías (D) y la superficie posterior a -5,6 dioptrías.

En el recién nacido la potencia de la córnea es mayor que el adulto (51 D estimadas), y mayor aún en un prematuro (52-53 D estimadas a las 34 semanas) (Isenberg SJ 1989, Tucker SM y cols. 1999, Al-Umran KU y Pandolfi MF 1992). La córnea continúa creciendo en diámetro y se aplanan con la edad, alcanzando las medidas adultas después del primer año de vida (Isenberg SJ 1989, Tucker SM y cols. 1999, Gordon RA y Donzis PB 1985).

La córnea se encuentra formada por cinco capas consecutivas que a continuación se detallan. Su espesor es variable siendo más delgada en el centro (520 micras) que en la periferia (650 micras). En condiciones normales, carece de vasos sanguíneos y linfáticos.

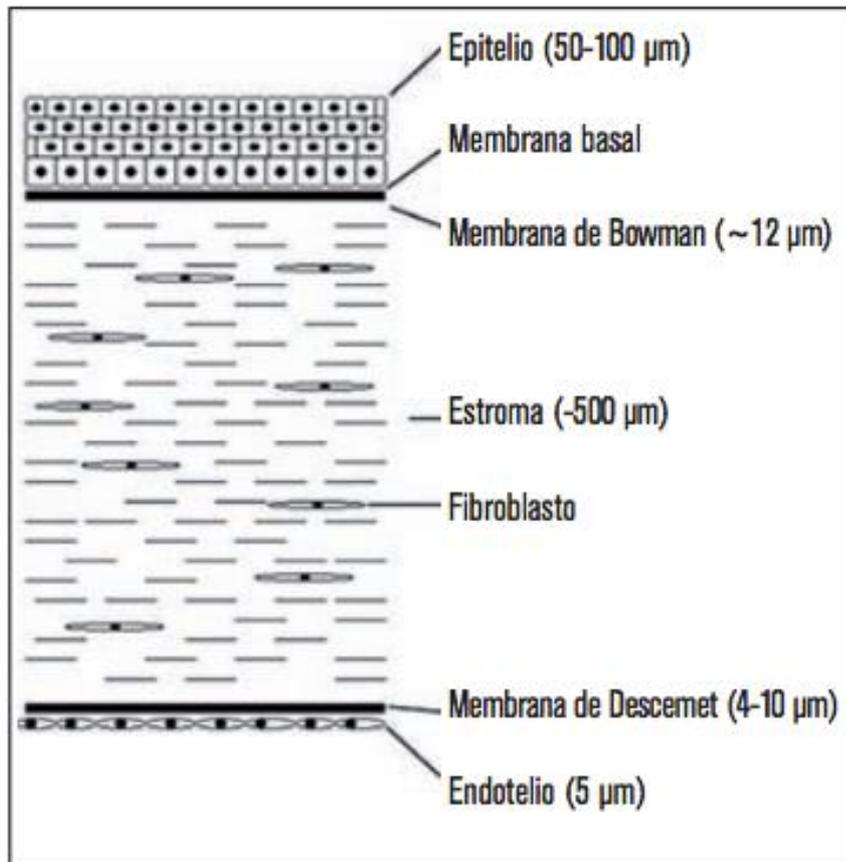


Figura 1. Capas de la córnea. (Clout NJ y cols. Mols Vis. 2008; 9:440-448).

1.1.1 EPITELIO:

Se encuentra compuesto por células epiteliales escamosas, estratificadas, no queratinizadas y supone en torno al 5% (50 micras) del grosor total de la córnea. Junto con la película lagrimal que le cubre constituye película estable desde el punto de vista óptico, hecho de importancia vital para el fenómeno de refracción de la luz y formación de imágenes en el interior del globo ocular. A su vez, las uniones estrechas (desmosomas) entre las células epiteliales superficiales impiden la penetración de la mencionada película lagrimal hacia el estroma, así como de otras sustancias al espacio intercelular, de modo que existe una estabilidad mecánica en la capa epitelial. No obstante las células poseen numerosas microvellosidades en superficie, las cuales facilitan la adherencia de la película lagrimal a las mismas y uniones gap, a través de las cuales pueden pasar moléculas de pequeño tamaño entre las células.

La proliferación continuada de las células epiteliales basales situadas en el limbo corneal da lugar a las capas que posteriormente se diferencian en células superficiales. Cuando estas células maduran se recubren de microvellosidades y posteriormente se descaman hacia la película lagrimal. El proceso de diferenciación celular se estima en torno a 7-14 días. Existen filamentos de actina, los cuales parecen desempeñar un papel activo en la migración celular, hecho que facilita la epitelización de las lesiones corneales (Gipson IL y Anderson RA 1977). Así mismo dichas células segregan una membrana basal continua de 50 nm de grosor compuesta principalmente por colágeno tipo IV, laminina, fibronectina y fibrina (Madri JA y cols. 1984, Madri JA y cols, 1980).

Mediante microscopía electrónica se observa su composición. Está formada por una zona clara anterior, la lámina lúcida, y una zona posterior, la lámina densa. La membrana basal participa en la adherencia de las células epiteliales al estroma corneal.

Entre las células epiteliales basales pueden encontrarse de manera ocasional otros tipos como linfocitos o células de Langerhans con función de presentadoras de antígenos.

Se observan partículas de glucógeno en las células epiteliales. Su número varía en función de diversas situaciones patológicas, en las que se observa una depleción del mismo hasta su desaparición durante los procesos de epitelización de lesiones epiteliales corneales (Kuwabara T y cols. 1976, Robb RM y Kuwabara T 1962).

Las células epiteliales migran de modo centrípeto en la córnea desde la capa basal a la superficie. Este hecho se debe a la existencia de un índice mitótico mayor en las células basales y a la menor pérdida de células superficiales que ocurre en la periferia cornea. Así mismo, las células madre se sitúan en el limbo corneal (Thoft RA y Friend J 1983).

1.1.2 CAPA DE BOWMAN:

Es una zona acelular, de entre 8 y 10 micras de espesor, situada debajo de la membrana basal del epitelio. Mediante microscopía electrónica se aprecia su composición a base de fibrillas cortas de colágeno dispuestas al azar. Estas fibras tienen un diámetro aproximadamente dos tercios menor que las del estroma, pero en la parte más profunda aumentan sus dimensiones para transformarse en un estroma regular.

Aunque constituye una barrera frente a los traumatismos y la invasión de microorganismos y células tumorales, carece de capacidad regeneradora cuando se lesiona.

1.1.3 ESTROMA:

Constituye aproximadamente el 90% de la córnea y se encuentra compuesto por una serie de capas de queratinocitos que se distribuyen de modo regular, de modo que se conforma una estructura con un índice de refracción casi uniforme que ocasione una dispersión mínima de la luz a su través. La densidad celular disminuye en función de la edad de la población, así como puede suceder con la cirugía corneal.

En el estroma se encuentra además una matriz extracelular compuesta por colágeno (tipo I, IV y VI) y proteoglicanos (decorina y lumicán). El tipo I de colágeno es el predominante, mientras los tipos IV y V suponen el 10 y 25 % respectivamente (Doane KJ y cols. 1992, Freeman IL 1978). Los queratinocitos pueden segregar otras proteínas hidrosolubles con el fin de modificar las propiedades ópticas de la córnea. La distribución en empalizada de las fibrillas de colágeno (200-300 láminas paralelas entre sí y a la superficie, y entrelazadas de modo regular) embebidas en la matriz extracelular, compuesta principalmente por proteoglicanos (conformada por glucosaminoglucanos del tipo queratán-sulfato y condroitín-sulfato en una proporción 3:1 (Praus R y Bretschneider P 1975), es parcialmente responsable de la transparencia corneal, de modo que la inmensa mayoría de esta capa se considera agua. Este patrón de conformación actúa como una rejilla de difracción para reducir la dispersión de la luz, de modo que dicha dispersión es mayor en dirección anterior, lo que da lugar a un índice de refracción mayor que disminuye desde 1,401 en el epitelio a 1,38 en el estroma anterior y 1,373 en el estroma posterior (Patel y cols. 1995). La córnea es transparente debido a que el tamaño de los elementos de la empalizada es menor que la longitud de onda de la luz visible. Así mismo, la disposición en capas en fibrillas facilita la disección lateral de la córnea, muy útil en los trasplantes de córnea laterales. Las fibrillas de colágeno miden aproximadamente 250-300 nm (Komai Y y Ushiki T 1991).

La matriz extracelular puede desempeñar un papel para mantener la disposición regular de las fibras de colágeno. Cuando se produce un edema en

el estroma el tamaño de las fibrillas de colágeno no cambia, pero sí lo hacen el volumen de dicha matriz y el espacio existente entre las fibrillas de colágeno.

La transparencia corneal también depende del mantenimiento en el contenido de agua del estroma corneal. La hidratación corneal está controlada principalmente por las barreras epiteliales y endoteliales intactas y por el funcionamiento de la bomba endotelial, la cual se basa en un sistema de transporte de iones mediante enzimas dependientes de la temperatura, como la Na/K ATP-asa.

El queratocito es la célula predominante en el estroma, en un número aproximado de 2.500 (Moller-Pederson T y cols. 1994). Éste, parece que deriva de la cresta neural, y elabora el colágeno y la matriz extracelular del estroma. En respuesta a la lesión del estroma, los queratocitos emigran a la zona de la lesión y se transforman en fibroblastos, los cuales contribuyen a la formación de la cicatriz mediante la proliferación y formación de colágeno (Robb RM y Kuwabara T 1962). El queratocito puede producir abundante lámina basal en la distrofia endotelial (Kuwabara T 1978) y en otros procesos patológicos pueden aparecer inclusiones de productos metabólicos como por ejemplo en la cistinosis, mieloma múltiple, enfermedades por almacenamiento lisosómico, como las mucopolisacaridosis y las esfingolipidosis.

Es posible encontrar en el estroma en condiciones normales una pequeña cantidad de leucocitos polimorfonucleares, células plásticas y macrófagos que se localizan entre las láminas de las fibras de colágeno.

1.1.4 MEMBRANA DE DESCOMET:

Membrana basal del endotelio corneal. Su grosor aumenta de 3 micras al nacimiento hasta 3-4 veces en la edad adulta, llegando a un espesor medio de aproximadamente 10 micras en los adultos. El anillo de Schwalbe señala el final de la membrana de Descemet.

Mediante microscopía electrónica se observa que la membrana de Descemet está compuesta por una parte anterior en banda y posterior homogénea. La zona anterior se produce en el feto, aproximadamente a los 4 meses de gestación, y la porción posterior después del nacimiento.

Se encuentra formada por colágeno tipo IV y VIII, así como fibronectina (Kefalides N 1973, Kapoor R y cols. 1988, Newsome DA y cols. 1981).

A diferencia de la capa de Bowman, la membrana de Descemet se desprende del estroma con facilidad, regenerándose con rapidez tras la lesión. En algunos procesos patológicos se depositan sustancias metálicas en la mem-

brana de Descemet, por ejemplo, cobre en la enfermedad de Wilson, y plata en la argirosis. La célula endotelial, cuando se ve afectada por procesos inflamatorios, un traumatismo o alteraciones genéticas, puede producir un exceso de lámina basal anormal (Waring GO y cols. 1974) conformada por colágeno tipo I (Kenney C y cols. 1978, Perlman M y cols. 1974) dando lugar a un engrosamiento de la membrana de Descemet. Así, las múltiples capas de la membrana de Descemet pueden proporcionar un registro morfológico de episodios previos de enfermedad.

1.1.5 ENDOTELIO:

Se encuentra formado por una única capa de células hexagonales estrechamente entrelazadas en un patrón de mosaico. La densidad de las mismas varía a lo largo de la superficie endotelial, siendo mayor la concentración en condiciones normales hacia la periferia de la córnea. Al nacimiento se estima una densidad de 3.500-4.000 células/mm², mientras que en la edad adulta esta proporción oscila en torno a las 2.500-3.000 células/mm², con un total de 400.000 células (Nucci P y cols. 1990, Laing RA y cols. 1976, Laule A y cols. 1978). Por lo general, no existe actividad mitótica en el endotelio tras el nacimiento.

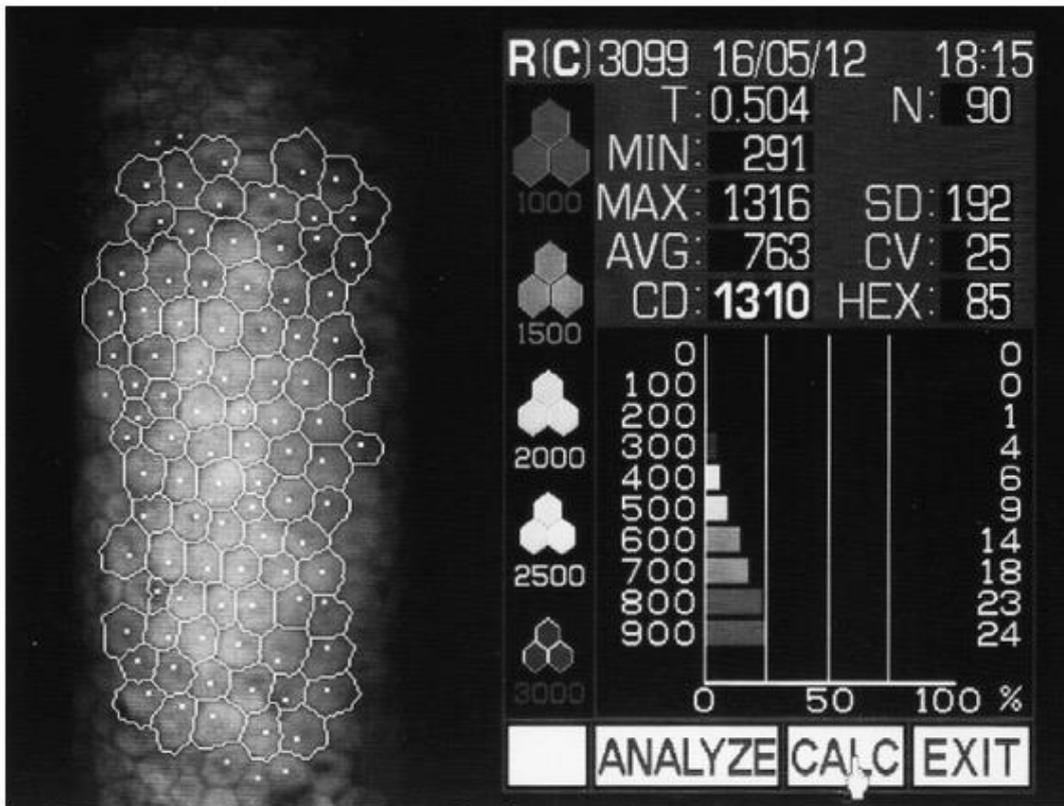


Figura 2. Imagen del procesamiento para el análisis del endotelio con el sistema Topcon SP-3000P (Tomaszewski y cols. 2014).

La altura de las células oscila entre las 10 micras al nacimiento hasta las 4 micras en la edad adulta. El endotelio deriva, probablemente, de la cresta neutral.

La pérdida de dichas células, por edad o traumatismo, ocasiona el aumento de tamaño de las restantes (fenómeno conocido como polimegatismo), así como la migración de las mismas. Las células pueden conservar la función,

a pesar del enorme aumento de tamaño que se pueda producir, y mantienen en general la función corneal, incluso por debajo de densidades celulares a 300-600 células/mm².

Las células se disponen en una monocapa con una complicada interdigitación con las células adyacentes laterales y múltiples complejos de unión, como zónulas ocluyentes y desmosomas. En la porción apical las uniones no constituyen una zona ocludens completa y se permite el paso de líquidos y moléculas.

La célula endotelial puede mostrar un gran cambio en respuesta a la estimulación patológica. Puede haber respuesta a lesiones corneales incluso de pequeño tamaño, de modo que se produce un aumento de volumen y desarrollo de numerosas protusiones inmediatamente tras una lesión en el epitelio corneal, así como producción de nueva membrana de Descemet allí donde se necesite. En la distrofia de Fuchs las células se conforman de modo irregular y cuando se encuentran sometidas a tensión extrema pueden transformarse en células semejantes a los fibroblastos y producir una capa posterior anormal de colágeno.

1.1.6 LIMBO

El limbo es la zona de transición, transparente y vascularizada, entre la conjuntiva y la esclerótica. Clínicamente, el margen corneal periférico se confunde con la esclerótica y la extensión central del limbo está bastante definida por una línea que une los extremos de la capa de Bowman y de la membrana de Descemet.

En el limbo tienen lugar algunos cambios notables; el estroma de la córnea pierde su transparencia y las láminas pierden su disposición ordenada. Las fibras de colágeno individuales aumentan de tamaño y varían su diámetro y su disposición, adquiriendo las características de la esclerótica. La capa de Bowman da origen a un tejido conectivo fibroso, en el que se desarrollan las papilas subepiteliales en la zona de la empalizada.

El final de la capa de Bowman se encuentra en los ápices de los vasos sanguíneos del limbo. El epitelio de la córnea aumenta de grosor en el limbo y se proyecta hacia atrás entre las papilas subepiteliales, que aparecen como líneas blancas orientadas radialmente que cruzan el limbo cada 1-2 mm. Estas proyecciones clínicamente visibles se conocen como empalizadas de Vogt.

El epitelio corneal y conjuntival contienen diferentes queratinas, las cuales permiten su diferenciación inmunohistoquímica.

El limbo parece tener gran importancia en la regeneración del epitelio corneal. El epitelio límbico posee un mayor potencial de proliferación que el epitelio corneal (Ebato B y cols. 1988) y parece contener una población de células madre que regeneran la córnea (Schermer A y cols. 1986, Thoft RA y cols. 1989). Si se destruye la totalidad del limbo, como sucede en las quemaduras graves por álcalis o en el Síndrome de Stevens-Johnson, se observa una disminución de la capacidad regeneradora epitelial.

1.2 INERVACIÓN

La inervación sensorial de la córnea la suministra la primera rama del trigémino mediante las ramas ciliares largas y las ciliares cortas del nervio nasociliar. Los nervios ciliares largos penetran en el ojo próximos al nervio óptico para ramificarse varias veces en el espacio supracoroideo y alcanzar el limbo, en el que se anastomosan con ramas de los nervios ciliares cortos. Existen ramas recurrentes a través de la esclerótica para inervar la conjuntiva límbica. Los troncos nerviosos corneales se sitúan en el tercio medio de su espesor. Éstos pierden la vaina de mielina tras atravesar los primeros milímetros de la córnea, para continuar como cilindros axónicos transparentes. Los nervios se abren camino bajo la capa de Bowman, donde forman un plexo subepitelial denso. Atraviesan después la capa de Bowman y finalizan entre las células epiteliales como terminaciones axónicas simples sin órganos sensoriales especializados. Sin embargo, parece que hay cierta diferenciación funcional y estructu-

ral de estas terminaciones nerviosas libres, la cuales pueden responder a estímulos mecánicos, térmicos y químicos (Galar J 1993, MacIver MB y Tanelian DK 1993). Las células epiteliales basales están densamente inervadas, casi todas las células están en contacto con un nervio (Duke-Elder S y Wybar KC 1961) Algunos troncos nerviosos finalizan en el interior del estroma.

Las fibras simpáticas también inervan la córnea, aunque su función no está clara (Klyce SD 1986, Marfurt CF y Ellis LC 1993). Sus cuerpos celulares están en el ganglio cervical superior y sus axones los transporta el nervio trigémino, pasando junto con las fibras sensoriales al epitelio corneal. Sobre la membrana basal hay receptores beta-adrenérgicos cuya activación estimula el transporte de cloruro desde la célula a la lágrima (Canadia OA y Neufeld AJ, 1978), así como receptores muscarínicos entre otros.

Tras la sección de los troncos nerviosos en el limbo, se produce una migración de nervios adyacentes intactos a la zona denervada. La regeneración de las fibras lesionadas suele prolongarse durante varios meses aproximadamente. Sin embargo, la reinervación tras una queratoplastia penetrante es limitada, con una gran disminución de la sensación central o ausencia de la misma incluso décadas después (Rao GN y cols. 1985). La sensibilidad corneal es mucho mayor en el centro que en la periferia, y mucho más en el área exterior de ésta que en la conjuntiva.

1.3. VASCULARIZACIÓN

En condiciones normales la córnea es un tejido avascular, y los vasos límbicos superficiales no se extienden sobre la córnea más de 1 mm. Todo crecimiento más allá de la arcada límbica normal se denomina pannus. El pannus puede acompañarse de tejido fibroso subepitelial o de cicatrización del estroma corneal, con la consiguiente pérdida de transparencia del mismo.

1.4. FISIOLÓGÍA CORNEAL:

1.4.1 METABOLISMO:

Las células de la córnea (epitelio, queratocitos y endotelio) son metabólicamente activas y requieren por tanto nutrientes esenciales para desarrollar su función.

1.4.1.1 EPITELIO:

La principal fuente de energía del mismo es la glucosa y el glucógeno. Casi toda la glucosa proviene del humor acuoso; un 10% o menos procede de los vasos límbicos o las lágrimas. El epitelio también almacena grandes cantidades de glucógeno que pueden mobilizarse en caso de que el aporte de glu-

cosa libre sea insuficiencia, como en el caso de situaciones de hipoxia o ante traumatismos.

La glucólisis anaerobia produce CO₂, el cual se elimina rápidamente por difusión a través del endotelio y el epitelio. El lactato generado por esta vía del metabolismo no puede atravesar el epitelio y debe difundir a través del estroma y del endotelio hacia el humor acuoso (Klyce SD y cols. 1988). En caso de hipoxia u otras situaciones de estrés corneal, el lactato se acumula y puede producir acidosis y cambios en la osmolaridad del medio. Este efecto puede dar lugar a un edema de epitelio y del estroma que lleven a producir alteraciones en la morfología y función endotelial (Klyce SD y cols. 1973, Huff JW, 1990).

Casi todo el oxígeno que obtiene la córnea se consume en el endotelio y el epitelio. Este oxígeno se obtiene, fundamentalmente, por difusión desde la película lagrimal. En condiciones normales la presión de oxígeno en el humor acuoso oscila entre 30-40 mm Hg (Klyce SD y cols. 1988) y no basta para cubrir las necesidades metabólicas del epitelio. Cuando el ojo está abierto, el oxígeno atmosférico penetra en la lágrima y la presión parcial del mismo asciende a cifras superiores a los 100 mm Hg. Al cerrar los párpados, el oxígeno sólo penetra en las lágrimas por difusión desde los vasos sanguíneos conjuntivales y la presión parcial del mismo vuelve a descender a cifras en torno a los 55 mm Hg (Efron N y Carney LG 1979).

El humor acuoso es su vez el lugar de donde se obtienen otros nutrientes esenciales para el metabolismo corneal como son los aminoácidos, vitaminas, etc.

1.4.1.2 ENDOTELIO:

El endotelio parece contener las mismas vías de obtención de la glucosa como principal fuente de energía que el epitelio, pero su actividad es notablemente menor. La glucosa procede por tanto del humor acuoso, el cual satisface sus necesidades, a diferencia de lo que sucede en el epitelio corneal.

El glutatión es una molécula importante para una función normal del endotelio, ya que desempeña un papel en la eliminación de los radicales libres y los peróxidos tóxicos que se forman durante la exposición a la luz (Dikstein y Maurice DM 1955, Risley MV 1991).

1.4.2 CONTROL DE LA HIDRATACIÓN DEL ESTROMA:

El control de la hidratación del estroma es esencial para la transparencia corneal. El agua constituye aproximadamente el 78% del peso de la córnea, una cantidad mayor que en la mayoría de los tejidos conectivos del organismo. La hidratación puede describirse como la relación entre el peso del agua del

tejido y el peso en seco del mismo. Si la hidratación aumenta, el espesor corneal también lo hace.

Existen varios mecanismos implicados en la regulación de la hidratación de la córnea:

1.4.2.1 BARRERA EPITELIAL Y ENDOTELIAL

El epitelio y el endotelio actúan como barreras frente al movimiento de agua e iones en el estroma. La mayor resistencia a la difusión de electrolitos se observa en el epitelio (Maurice DM 1951, Maurice DM 1984, Mishima S y Hedbys BO 1967). Las membranas externas de las células epiteliales son relativamente impermeables al paso de iones, y las células epiteliales están conectadas a las células circundantes por uniones estrechas que también impiden el flujo de iones (Marshall WS y Klyce SD 1983).

En comparación, el endotelio es 200 veces más permeable a los electrolitos que el epitelio, pero aún es 10 veces más resistente que el estroma (Maurice DM 1951, Maurice DM 1984, Mishima S y Hedbys BO 1967). La resistencia al paso intercelular de iones se produce por la complicada interdigitación de las uniones intercelulares, que aumenta la distancia que las sustancias deben recorrer, y por las uniones celulares oclusivas localizadas (Kreutziger GO, 1986).

1.4.2.2 PRESIÓN DEL ESTROMA

El estroma posee una gran capacidad de absorción de agua que debe ser contrarrestada por el epitelio y en endotelio, los cuales se encargan de regular la cantidad de agua existente en el mismo.

1.4.2.3 TRANSPORTE IÓNICO A TRAVÉS DEL EPITELIO Y ENDOTELIO

Los procesos metabólicos activos son necesarios para mantener la normal hidratación del estroma (Davson H, 1955, Harris JE y Nordqvist LT 1955). La menor temperatura corneal, el bloqueo de la glucólisis anaerobia o la deprivación de la córnea de oxígeno o de glucosa conducirán a un hinchado del estroma. El endotelio desempeña el papel fundamental en estos procesos, ya que si se produce su eliminación se observan los mayores efectos. Así es por tanto el endotelio el responsable de la deshidratación activa de la córnea (Maurice DM 1972). El mecanismo fundamental parece ser a través de transporte activo de iones desde el estroma al humor acuoso, con un movimiento secundario, pasivo, de agua. El endotelio transporta activamente bicarbonato (Hodson S y Miller F 1976, Hull DS y cols. 1977) y sodio (Lim JJ y Ussing HH 1982) desde el estroma al humor acuoso. Las principales enzimas bombeados, la Na-K-ATPasa y la anhidrasa carbónica se localizan en las membranas plásticas laterales del endotelio. Este transporte iónico crea un gradiente osmótico que equilibra la presión de hinchado del estroma corneal (Fischbarg J y cols. 1985, Wiederhot M y cols. 1985).

También existen datos del transporte iónico en el epitelio corneal, que posiblemente pueda desempeñar algún papel, aunque en mucha menor medida. El epitelio secreta cloruro a las lágrimas por transporte activo (Klyce SD 1973, Wiederholt M 1980). La bomba de Na-K-ATPasa y el cotransportador de Na-Cl presentes en la membrana basolateral de la célula epitelial transportan activamente iones de sodio y cloruro al interior de las células, los cuales difunden hacia la superficie apical y pasan a la lágrima por las uniones tipo gap.

Las células epiteliales corneales poseen un intercambiador de Na-H y un cotransportador de lactato-H que actúa en la membrana basal. Ambos contribuyen a regular el pH intracelular eliminando hidrogeniones y lactato de la célula (Bonano J 1991).

1.4.2.4 PRESIÓN INTRAOCULAR

En condiciones normales, la presión intraocular (PIO) tiene un ligero efecto sobre el espesor del estroma. Sin embargo, cuando la PIO supera la presión de hinchado del estroma, aparece un edema epitelial. A su vez, si disminuye la función endotelial aparece dicho edema epitelial con valores de PIO menores. Tras una queratoplastia penetrante, el espesor corneal responde en mayor medida a los valores de la presión intraocular, de modo que el aumento de la PIO adelgaza la córnea donante, en tanto que la disminución aumenta su espesor (Mc Phee y cols. 1985).

1.4.2.5 EVAPORACIÓN DE AGUA DESDE LA SUPERFICIE CORNEAL

La evaporación de agua desde la película lagrimal se traduce en una hipertonidad de las lágrimas. De este modo se produce una extracción de agua de las células epiteliales y del estroma. Este hecho se evidencia en que la córnea es un 5% más delgada durante las horas de vigilia que durante el sueño (Mishima S y Maurice DM 1961). En personas con función endotelial límite, la visión suele ser peor por la mañana, mejorando a lo largo del día. Sin embargo, la capacidad de evaporación lagrimal para adelgazar el estroma mediante el lagrimeo suele ser bastante limitada y el lagrimeo reflejo recupera rápidamente la isotonicidad. Sólo en los ojos con flujo lagrimal o superficie anormal (Dellen) puede tener lugar un adelgazamiento significativo del estroma.

1.4.3 TRANSPARENCIA CORNEAL

La córnea transmite aproximadamente el 90% de la luz del espectro visible. Sin embargo, se absorbe toda la luz con una longitud de onda inferior a 300 nm o superior a 1.400 nm. La necesidad de una transparencia corneal para la vida es evidente, para lo cual interfieren multitud de factores.

La ausencia de vasos sanguíneos y linfáticos, así como de vainas de mielina alrededor de los nervios corneales y la adecuada hidratación del estroma son los factores más importantes a tener en consideración. Otros factores

como la disposición regular en empalizada de las fibrillas de colágeno del estroma facilitan este hecho (Maurice DM 1957). Mientras las fibras estén regularmente dispuestas y separadas por menos de una longitud de onda de luz, la córnea permanecerá transparente. Si el estroma está edematoso el espacio entre fibras aumenta y la luz se dispersa, disminuyendo de este modo la transparencia corneal. El hecho fundamental que subyace parece ser fluctuaciones regionales en el índice de refracción de la luz y son éstas las que producen dispersiones luminosas apreciables (Goldman JN y Benedeck GB 1967, Benedeck GB 1971, Farrel RA y cols. 1973).

1.5. PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DE LA CÓRNEA

La córnea es por tanto una estructura compleja formada por fibras de colágeno embebidas en una matriz celular de glucosaminoglucanos. Las capas que la conforman se distribuyen según lo expuesto de modo regular para permitir el paso de la luz con el menor índice de dispersión de la misma y la transparencia de la estructura.

El estroma es una estructura inelástica que distribuye las fuerzas tensionales de forma desigual en todo su grosor, dependiendo del grado de hidratación de la córnea. La tensión que sufre la parte interna depende de la PIO. Las lamelas anteriores se mantienen estrechamente unidas y la naturaleza inelástica de las lamelas posteriores intactas previene los cambios de forma de la córnea. A su vez, las capas del estroma corneal se pueden deslizar unas sobre otras con facilidad, lo que indica una resistencia muy baja a la tracción.

De las cinco capas anatómicas de la córnea, solamente la capa de Bowman y el estroma contiene fibrillas de colágeno. Estas capas proporcionan por lo tanto la mayoría de resistencia a la tracción de la córnea. El epitelio se atribuye un papel mínimo en esta resistencia a la tracción, y su retirada causa poco o ningún cambio en la curvatura corneal anterior. La extensibilidad y baja rigidez de la membrana de Descemet aseguran su laxitud en un amplio rango de PIO (Jue B y Maurice DM 1986), que pueden servir para prevenir la transmisión de las tensiones del estroma al endotelio. El papel de la capa de Bowman, de unas 8 a 12 micras de espesor continúa siendo un tema de controversia.

La respuesta mecánica de la córnea a la lesión está controlada por el estroma. El entrelazamiento de los haces de colágeno proporciona una importante base estructural de corte (deslizamiento), resistencia y transferencia de cargas de tensión entre laminillas.

Los proteoglicanos juegan un papel crítico en el ensamblaje de fibrillas de colágeno, y su importancia mecánica pueden ser mayor a la que se reconoce actualmente. Se debe recordar igualmente, que la córnea es un compuesto anisotrópico complejo con propiedades elásticas y viscoelásticas lineales.

1.5.1 ANALIZADOR DE RESPUESTA OCULAR (anglosajón, *ORA*)

El analizador de respuesta ocular (OCULAR RESPONSE ANALYZER, conocido por su siglas *ORA*) desarrollado por Reichert (Depew, New York, Estados Unidos) utiliza un procedimiento de aplanación bi-direccional dinámica para medir las propiedades biomecánicas de la córnea (histéresis corneal (HC) y factor de resistencia corneal (FRC)) y la PIO.

Distintos estudios clínicos han sugerido que la medición de la histéresis corneal puede ser útil en la identificación de diferentes condiciones corneales tales como queratocono y distrofia de Fuchs, también es interesante evaluar la integridad biomecánica de la córnea y el riesgo potencial de que un candidato a cirugía refractiva pueda desarrollar una ectasia post LASIK (Luce y cols. 2006 y Javcock y cols. 2005).

Entre otros datos el sistema *ORA* facilita una medida de la PIO correlacionada con la medida de Goldmann (PIOg) y la PIO compensada respecto de la biomecánica corneal denominada PIO corneo-compensada (PIOcc). El sistema *ORA* produce una señal cuya morfología permitiría identificar igualmente patrones característicos que mostrarían situaciones de normalidad o de patología (Albertazzi u cols. 2010).

1.5.1.1 FUNCIONAMIENTO DEL ORA Y PARÁMETROS:

El ORA actúa como un tonómetro de no contacto, registrando y analizando las propiedades biomecánicas de la córnea (medidas de forma indirecta), cuando ésta es sometida a una fuerza inducida por una propulsión de aire. Utiliza un rápido impulso de aire de corta duración (20 milisegundos) para aplanar la córnea y modificar su curvatura, siguiendo la secuencia de convexidad – aplanamiento – concavidad – aplanamiento – convexidad (configuración inicial). Un avanzado sistema electro-óptico permite monitorizar esta deformación producida en el centro de la córnea (3 mm centrales) en términos numéricos. El sistema electro-óptico está formado por un diodo emisor de luz y un receptor que alcanza su mayor nivel de captación cuando la córnea está aplanada. El alineamiento del ojo del paciente con el equipo es totalmente automático lo cual facilita la ausencia de variabilidad interobservador.

Los dos valores de presión en milímetros de mercurio (mmHg) obtenidos, uno en el momento del primer aplanamiento y el otro en el segundo aplanamiento, corresponden a la PIO según la ley de Imber Fick, pero ambos no coinciden, esto es debido a la naturaleza dinámica del flujo de aire y a las propiedades visco-elásticas de la córnea. La naturaleza dinámica del impulso de aire y la amortiguación dinámica de la córnea provocan una demora entre el aplanamiento corneal primario (inward) (P1) y secundario (outward) (P2), resultando en dos diferentes valores de presión. La diferencia entre estos dos valores de presión es lo que se ha llamado HC ($P1 - P2$), resultado de la depresión elástica del tejido corneal (Figura nº 3).

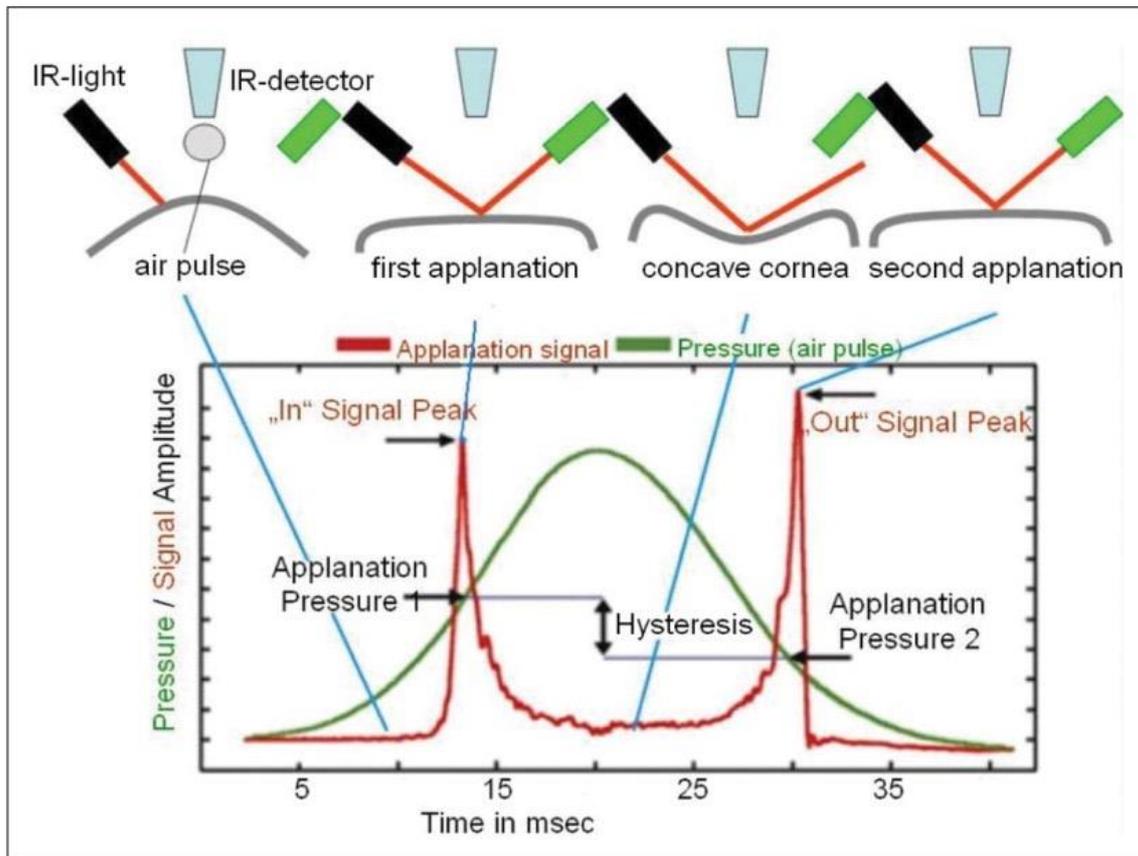


Figura 3. Diferencia entre la presión de aplanamiento en inward y la presión de aplanamiento en outward: histéresis corneal (Spoerl E y cols, 2011).

HISTÉRESIS CORNEAL.

El fenómeno de histéresis fue descrito por primera vez en 1890, por James Alfred Ewing. Este la definió como la propiedad de ciertos sistemas físicos, que se observa cuando se aplica una fuerza sobre éstos y tienen la capacidad de reaccionar lentamente, en lugar de hacerlo en forma instantánea, sin lograr volver completamente a su estado original. La HC refleja las propiedades viscoelásticas de la córnea y podría indicar su integridad biomecánica.

Los **MATERIALES ELÁSTICOS** son aquellos que se deforman proporcionalmente a la fuerza aplicada, independientemente del tiempo a lo largo del cual se aplica esta fuerza. Conociendo el módulo de elasticidad de una estructura se puede predecir la cantidad de fuerza requerida para su deformación.

Por el contrario, los **MATERIALES VISCOSOS** son aquellos en los que la relación entre la deformación y la fuerza aplicada dependen del tiempo de acción. La resistencia a la fuerza aplicada depende primariamente de la velocidad a la cual esta fuerza sea aplicada (a mayor velocidad, mayor resistencia).

Los **MATERIALES VISCOELÁSTICOS** tienen propiedades comunes a ambos tipos de material.

El tejido corneal humano es una compleja estructura viscoelástica. La HC es un indicador de la capacidad de amortiguación de la córnea, y se entiende como la capacidad del tejido de absorber y disipar energía.

Numerosos estudios sugieren que los pacientes con HC bajas son más propensos a padecer una variedad de enfermedades oculares y complicaciones post cirugía refractiva (Luce D y Taylor D 2006).

Se considera que la HC es independiente de la curvatura corneal, la agudeza visual (AV) o el uso de lentes de contacto (Lu F y cols. 2008). Además, los valores medidos de la histéresis corneal se correlacionan entre los dos

ojos, aunque si que se ha demostrado que a mayor edad menor HC (Kamiya K y cols. 2009).

En la figura 4 se recogen los valores medios de HC en tres poblaciones distintas: sujetos normales, con queratocono y con distrofia de Fuchs. En esta tabla se aprecia como la HC tiende a ser menor en ojos que presentan algún tipo de patología.

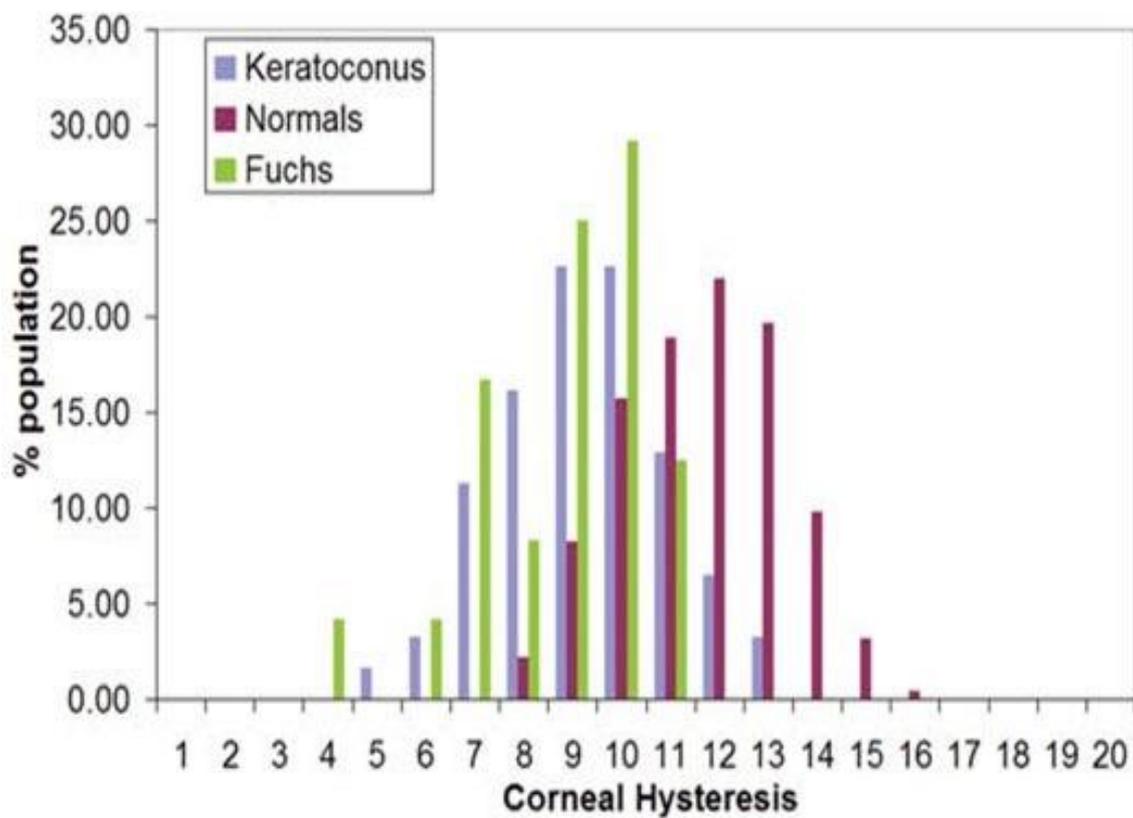


Figura 4. Histograma de distribución de HC en tres poblaciones (Luce DA 2005).

PRESION INTRAOCULAR: GOLDMAN Y CORNEAL-COMPENSADA

El promedio entre las dos presiones (P1 y P2) obtenidas en la medición de la HC se considera un valor similar a la PIO obtenida con el tonómetro de Goldman, por lo que se denomina PIO Goldman correlacionada (PIOg). Además, el sistema ORA es capaz de aportar otro valor de PIO considerando las propiedades biomecánicas corneales, este valor se denomina PIO corneal corregida (PIOcc) y se obtiene mediante la fórmula $P2 - K \times P1$, donde P1 y P2 reflejan, respectivamente, la primera y segunda presión de cada momento del aplanamiento efectuado por la propulsión de aire del ORA, y K es una constante cuyo valor es 0,43 (Hagishima M y cols. 2010). La PIOcc, intenta ofrecer un valor de PIO que no este influenciado por la biomecánica corneal, que es la principal limitación del sistema de referencia actual, Goldman. La PIOcc tiene una correlación escasa o nula (Shah S y cols. 2006, Kotecha A y cols. 2006, Hager A y cols. 2007) con la paquimetría corneal central en ojos normales y se mantiene constante tras cirugía LASIK. La PIOcc puede presentar ciertas ventajas con respecto a la PIOg como no estar afectada por la paquimetría ni por la HC, o ser más precisa en los pacientes que no poseen corneas regulares debido a patología como el caso del queratocono o la distrofia endotelial de Fuchs.

FACTOR DE RESISTENCIA CORNEAL (FRC):

La FRC es otra variable que se obtiene mediante el ORA empleando la siguiente fórmula:

$$\text{FRC} = \text{P1} - 0,7 \times \text{P2}.$$

Es un indicador que engloba tanto la viscosidad como la elasticidad de los tejidos corneales, además de tener en cuenta el grosor corneal central.

La diferencia entre la HC y el FRC radica principalmente en que HC representa la capacidad de los tejidos corneales de absorber energía cuando se aplica a éstos una fuerza; en cambio el FRC abarca toda la respuesta de la córnea frente a la misma fuerza aplicada, incluyendo, por lo tanto, la resistencia elástica, y se relaciona, así mismo con la presión intraocular. Una córnea con una HC baja sería teóricamente una cornea con menos capacidad de amortiguar la energía del pulso de aire. Una córnea con un FRC bajo indicaría que su rigidez total (o resistencia) es menor.

En la actualidad siguen siendo la paquimetría y la topografía corneal los datos más importantes de despistaje de posibles candidatos a cirugía refractiva. Sin embargo, las magnitudes de HC y especialmente, la de FRC, se consideran para determinar si una paciente o no es susceptible de recibir fotoablación láser excimer. Además, se ha demostrado la reducción significativa en la HC tras LASIK (Gatinel D y cols. 2007, Pepose JS y cols. 2007) y LASEK (Kirwan C y O'Keefe M 2008), tras queratoplastia endotelial (John T y cols. 2007) e incluso tras cirugía de catarata (Hager A y cols. 2007), aunque los orígenes de dicha reducción sean distintos. Tras la **cirugía corneal refractiva** se ha observado una disminución en HC y FRC después de la cirugía LASIK (Uzbek AK y cols. 2011, Medeiros FW y cols. 2011 Chen S y cols. 2010, Kamiya K y cols. 2009, Shah S y cols. 2009, Qazi MA y cols. 2009, Kirwan C y cols. 2008). Con grosor del colgajo y volúmenes de ablación seme-

jante, los perfiles de fotoablación miopes se asociaron con mayores disminuciones en el FRC e HC (Kamiya K y cols. 2009). La mayoría de los cambios biomecánicos después de LASIK se producen dentro de la primera semana tras la cirugía (Altan C y cols. 2012 (a). Una recuperación mínima de los parámetros biomecánicos se puede observar en algunos casos a los 3 meses después de la cirugía (Chen S y cols. 2010). Igualmente, reducciones significativas en la HC y FRC se han observado después de otros tipos de técnicas de cirugía refractiva corneal, tales como PRK (Alió JL y cols. 2010) y queratectomía subepitelial asistida por laser (LASEK) (Kirwan C y O,Keefe M 2008). Sin embargo, el cambio biomecánico fue mayor después de LASIK que con reducciones similares de PRK (Kamiya K y cols. 2009).

La **reproducibilidad y concordancia intraexaminador e interexaminador** de las mediciones de aplanación bidireccional dinámicas han sido evaluadas por diversos autores. Moreno-Montañés J y cols. (2008) informaron que en una población sana normal, los coeficientes de correlación intraclase (CCI) y los coeficientes de correlación de concordancia interexaminador variaron de 0,78 a la 0,93 y 0,81 hasta 0,93, respectivamente, para todos los parámetros biomecánicos. Los mismos autores confirmaron como la reproducibilidad de HC fue la más alta, mientras que la reproducibilidad de PIOg fue la más baja. Wasielica-Poslednik J y cols. (2010), confirmaron una buena reproducibilidad inter e intra-observador a corto plazo de FRC e HC y en voluntarios normales todas las mediciones biomecánicas tenían una buena repetibilidad a corto plazo. Kopito R y cols. (2011) reportan datos reproducibles de HC y FRC en los ojos normales. González-Meijome JM y cols. (2008) evaluaron la variabilidad

en horario laboral de CH y confirman como los valores de HC se mantienen estables entre los adultos jóvenes y sanos durante las horas de oficina. Específicamente, informan que el periodo más estable para medir PIO y parámetros biomecánicos estaba situado a primera hora de la tarde. Estos estudios confirman la reproducibilidad de las mediciones biomecánicas de la córnea proporcionados por el dispositivo en el ojo normal.

FACTORES QUE AFECTAN A LA BIOMECÁNICA CORNEAL:

Con respecto al efecto de la **edad** sobre HC y FRC se han reportado diferentes tendencias. Kamiya K y cols. (2008), informaron de como los parámetros biomecánicos corneales disminuyen con la edad, sin cambios significativos en la paquimetría ni la PIO. Ortiz D y cols. (2007) también informan de que HC y FRC fueron menores de modo estadísticamente significativo en el grupo de mayor edad de los pacientes de una población sana que en el grupo más joven. En este mismo estudio se encontró una correlación significativa entre los parámetros biomecánicos y la edad (r HC= 0,14; r FRC= 0,22). Kirwan C y O'Keefe M y cols. (2006) encontraron que HC en niños fue similar a la reportada en los adultos, sin correlación con la edad. Hay evidencias científicas que han demostrado como la córnea se vuelve más rígida con la edad (Serrard ES y cols.1987, Elsheikh A y cols. 2007).

Otro factor que parece influir en las propiedades biomecánicas es el **origen étnico**. Algunos autores informan de una tendencia hacia valores más ba-

jos de HC y FRC en sujetos negros en comparación con sujetos blancos (Leite MT y cols. 2010).

El **error de refracción** también puede ser un factor correlacionado con la biomecánica corneal. Radhakrishnan H y cols. (2012) encontraron mayores valores de FRC en la miopía moderada y Altan C y cols. (a) (2012) y Xu S y cols. (2010) una disminución de HC en los ojos muy miopes. En un estudio de Bueno-Gimeno I y cols. (2014) valores de HC menores se asociaron con una mayor longitud anteroposterior y una mayor miopía ($p < 0.001$). A su vez valores más elevados de CH se asociaron con una mayor hipermetropía. Así, diferencias significativas de HC y FRC fueron encontradas entre el grupo emétrope del estudio y el grupo con miopía ($p < 0.001$ y $p = 0.02$) y entre éste y el grupo con hipermetropía ($p = 0.011$). Sin embargo, en un estudio de evaluación de las propiedades biomecánicas de la córnea en 271 niños de Singapur, Lim L y cols. (2008) no encontraron asociación entre HC y FRC con el error refractivo. Estos autores también encontraron que las córneas más planas se asociaron con una menor HC y FRC en contraste con el estudio realizado por Franco S y Lira M, (2009). Además, Chang P-Y y cols. (2010) han reportado una correlación positiva entre la profundidad de la cámara anterior y el valor de HC, lo que sugiere que las diferencias en los parámetros biomecánicos corneales podrían indicar diferencias estructurales más generalizadas entre los ojos.

MODIFICACIÓN DE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS EN DIVERSAS PATOLOGÍAS.

Los parámetros biomecánicos corneales en **ectasias corneales** son menores en comparación con los ojos normales (Galletti JG y cols. 2012, Touboul D y cols. 2011, Alió JL y cols. 2011, Fontes BM y cols. 2010, Fontes BM y cols. 2011(a y b). Kara N y cols. (2013) obtuvieron valores significativamente más bajos de FRC e HC en los familiares de pacientes con queratocono que en los controles sanos. Valores significativamente reducidos de HC y FRC también se han reportado en la ectasia post-LASIK (Piñero DP y cols. 2011, Kirwan C y O'Keefe M 2008). El efecto del tratamiento quirúrgico del queratocono en la biomecánica de la córnea, en concreto los cambios en los parámetros biomecánicos después de la implantación de segmentos intraestromales (Piñero DP y cols. 2012, Gorgun E y cols. 2011, Alió JL y cols. 2011) y cross-linking (Greenstein SA y cols. 2012, Goldich Y y cols. 2012, Vinciguerra P y cols. 2010) han sido estudiados. Varios autores informan de la ausencia de cambios significativos después de la implantación de anillos intraestromales (Piñero DP y cols. 2012, Gorgun E y cols. 2011; Alió JL y cols. 2011). Diferentes tendencias se han mostrado en los cambios biomecánicos después del cross-linking. Mientras que la mayoría de los autores no encontraron cambios significativos en la HC o FRC (Greenstein SA y cols. 2012, Goldich Y y cols. 2012). Vinciguerra P y cols. (2010) informaron de los cambios significativos en el período postoperatorio inicial (1mes), específicamente, un aumento significativo de la HC y el FRC, pero el cambio no permaneció estadísticamente significativo a los 6 y 12 meses después de la operación.

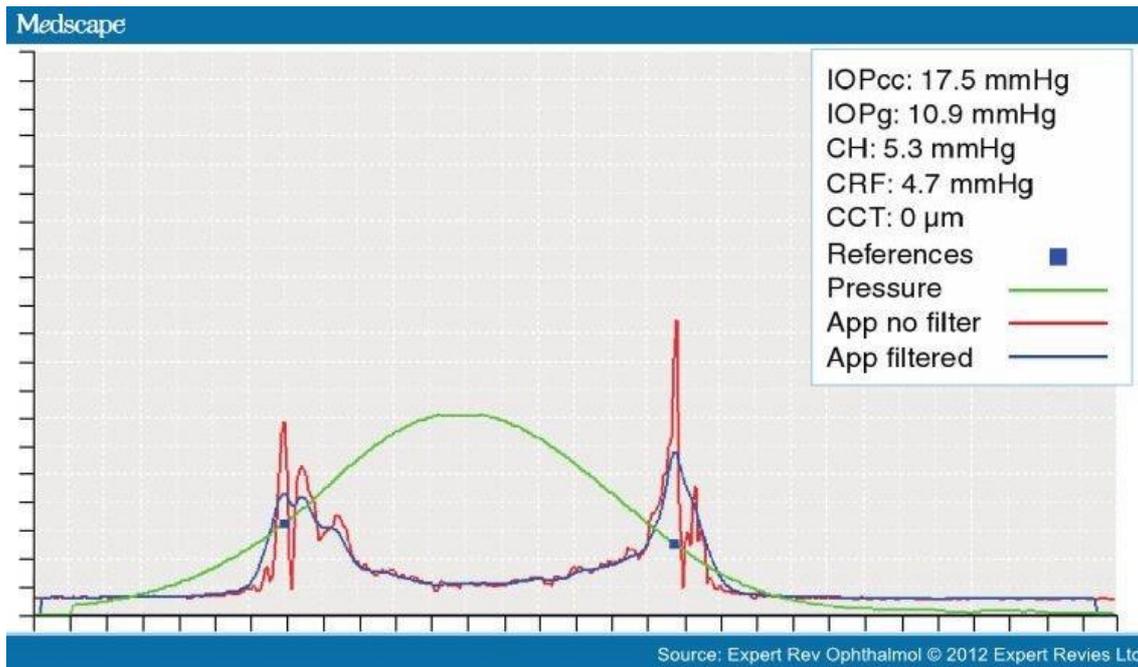


Figura 5. Señal de aplanamiento corneal del un ojo con queratocono (Vanathi M y cols, 2012)

Muchos estudios han evaluado los posibles alteraciones biomecánicas de la córnea en el **glaucoma** y así se han detectado valores de HC más bajos en los ojos glaucomatosos en comparación con los ojos sanos. De este modo, esta alteración biomecánica ha demostrado ser especialmente útil para el diagnóstico precoz del glaucoma (Morita T y cols. 2012, Grise-Dulac A y cols. 2012) y también para la evaluación de riesgo de glaucoma en combinación con la paquimetría (Yacizi AT y cols. 2011).

Los parámetros biomecánicos corneales en la **Diabetes Mellitus** han sido estudiados con resultados discrepantes. De este modo algunos autores reportan una reducción de la HC y FRC (Kotecha A y cols. 2010, Sahin A y

cols. 2009) y otros informan de lo contrario (Hager A y cols. 2009, Engel DP y cols. 2010). El principal factor en estas discrepancias puede ser la heterogeneidad de las muestras de los pacientes analizados y la ausencia de control de la PIO y paquimetría en la mayor parte de ellos. Por esta razón, las conclusiones de estos estudios deben ser considerados cuidadosamente. Kotecha A y cols. (2010) relacionaron las alteraciones en la biomecánica con la concentración de glucosa en sangre. Scheler A y cols. (2012), informaron que el FRC y la HC ajustados para la PIO y paquimetría en los diabéticos mal controlados fueron significativamente más altos que los de los sujetos sanos y pacientes con diabetes bien controlada. Por el contrario, en los niños diabéticos, HC y FRC no se vieron afectados por el ayuno, nivel de glucosa, HbA1c, la edad o la duración de la diabetes.

Otras condiciones oculares han sido estudiadas y así se han encontrado valores reducidos de la CH y el FRC en **distrofia corneal de Fuchs** (Del Buey MA y cols. 2009), en los ojos de pacientes con **lupus eritematoso sistémico** (Yacizi AT y cols. 2011) y **en conjuntivitis vernaes** (Emre S y cols. 2013). Por otra parte, los parámetros biomecánicos fueron mayores en los ojos de pacientes con **esclerodermia** (Emre S y cols. 2010) y en los **ojos nanoftálmicos** en comparación con el ojo sano normal (Altan C y cols. 2012(a)). Tampoco se han observado influencias significativas sobre los parámetros biomecánicos corneales después de la realización de **vitrectomía pars plana** (calibre 23 G) (Seymenoglu G y cols. 2013) o tras el uso de **lentes de contacto** (Cankaya AB y cols. 2012, Lu F y cols. 2008). Por otra parte, el uso de lentes de contacto no alteró la repetibilidad de la HC y el FRC intraobservador (Hon Y y cols. 2012).

Es esencial contar con la evaluación in vivo de los parámetros biomecánicos corneales si queremos comprender el comportamiento del tejido de la córnea durante las alteraciones físicas que tienen lugar durante la cirugía. La interpretación de los parámetros biomecánicos es difícil debido a la complejidad de la respuesta biomecánica de la córnea. Del mismo modo, la respuesta biomecánica se ve afectada por la PIO. El reto supone desarrollar modelos biomecánicos corneales in vivo y establecer modelos predictivos apropiados del comportamiento de la córnea.

1.5.2. Tonometría de visualización de Scheimpflug dinámica

A través de una cámara no rotacional de tipo Scheimpflug de alta-velocidad en combinación con un pulso de aire, el sistema Corvis ST (Oculus) recoge hasta 4,300 imágenes por segundo del globo ocular. El mecanismo de este dispositivo se basa en la emisión de un pulso de aire que produce la deformación de la superficie de la córnea. Los cambios que se producen pueden ser analizados en base a las desviaciones en los parámetros de respuesta a la deformación en relación con los ojos normales.

La cámara de Scheimpflug tiene una luz LED azul que cubre 8,5 mm horizontalmente y es capaz de tomar 4300 fotogramas por segundo. La cámara se activa inmediatamente antes de la iniciación del impulso de aire. El tiempo de medición de la grabación es de 31 milisegundos (ms), lo que permite la adquisición de 140 marcos digitales. Cada imagen tiene 576 puntos de medición

a través de la superficie de la córnea, con una resolución de 200 × 576 píxeles (Oculus Corvis ST pocket book 2013).

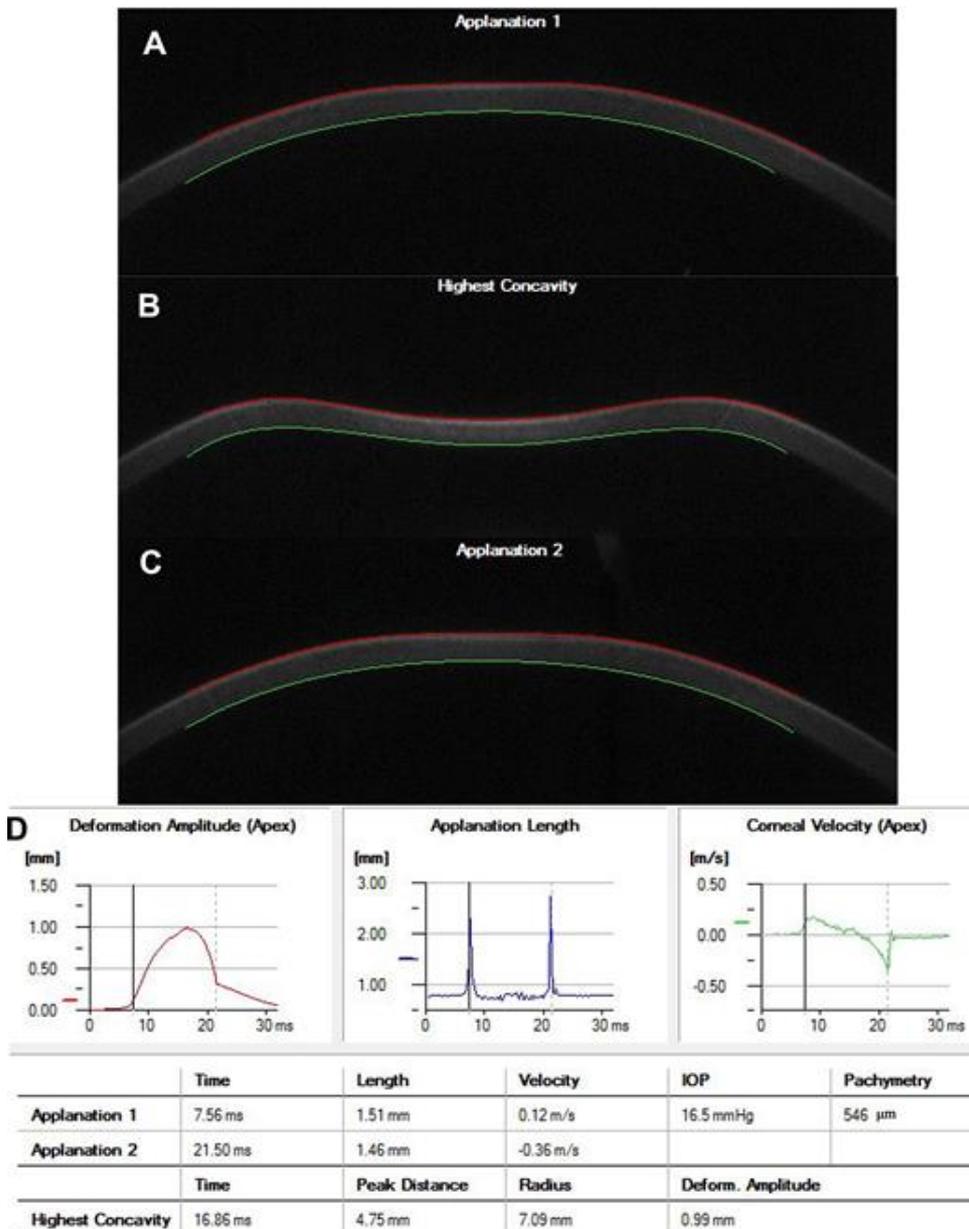


Figura 6. Imagen del sistema Corvis ST mostrando la aplanación que sufre la córnea y los datos aportados por el aparato (Wang W y cols, 2015).

Este sistema de imagen proporciona información para la inspección dinámica del proceso de deformación de la córnea durante la evaluación de la

PIO. Los valores de PIO y la variación geométrica de la córnea son registrados por la cámara en correspondencia a todos los marcos obtenidos. Posteriormente el software es capaz de proporcionar información de las modificaciones que han tenido lugar en la forma de la córnea durante el proceso de deformación. En la segunda versión de Corvis ST (versión 1.00b32 revisión 792) el software es capaz de proporcionar también una medición de la PIO corregida con las fórmulas disponibles, de modo que compensa el valor obtenido según el grosor corneal (PIOcc) y facilita la medición del espesor de la córnea en el punto más delgado.

Los estudios iniciales han confirmado el alto grado de reproducibilidad para los valores de PIO y paquimetría central (Hong J y cols. 2013), aunque tiende a infraestimar la PIO en comparación con la técnica Goldmann. En relación a las ectasias corneales, y en concreto al queratocono, el dispositivo se presenta como un medio eficaz para detectar los cambios ultraestructurales de la córnea, ya que existen diferencias en los parámetros biomecánicos entre ojos con queratocono y normales (Ali NQ y cols., 2014). Respecto de la cirugía refractiva, tras LASIK se produce una reducción similar en la biomecánica de la córnea cuando se evalúa por los aparatos Corvis ST y ORA (Pedersen IB y cols., 2014).

Curiosamente, Bak-Nielsen S y cols. (2015) realizaron un análisis de las correlaciones entre los parámetros de Corvis y la edad. Según observaron estos autores, los parámetros de deformación de la córnea parecen aumentar con la edad, justo al contrario de lo reportado para el ORA (Piñero D y cols. 2014,

Vellara y cols. 2015). Algunos autores han evaluado la posible correlación entre los parámetros de deformación de la córnea proporcionados por ORA con los proporcionados por el Corvis. Los dos dispositivos funcionan de manera diferente, y este hecho se debe fundamentalmente al soplo de aire utilizado (Luce, DA 2005, Piñero D y cols. 2014, Vellara y cols. 205), lo cual puede sesgar las mediciones (Han Z y cols. 2014).

1.6 CLASIFICACIÓN DE LAS CATARATAS

LOCS: The Lens Opacities Classification System

Este sistema de clasificación fue creado en 1988 (Leske MC y cols.1995) y ha sido modificado en varias ocasiones con el fin de incorporar mejoras que se adecuasen a las necesidades crecientes de mayor precisión en la clasificación de la catarata, siendo la LOCS III la versión más utilizada hoy en día.

Se basa en la clasificación de las cataratas seniles utilizando como referencia fotografías estándar de las mismas obtenidas bajo iluminación directa con lámpara hendidura y por retroiluminación (Figura 7). Las opacidades se clasifican en función de los componentes de las mismas en: nucleares (N), corticales (C) y subcapsulares posteriores (P). A su vez, según la densidad de las mismas se adquieren distintos grados en cada tipo.

El sistema de clasificación de opacidades del cristalino versión III (The Lens Opacities Classification System III) (Chylack LT y cols. 1993) es una forma mejorada de clasificación de cataratas seniles basada en los sistemas previos y una serie de estudios in vivo.

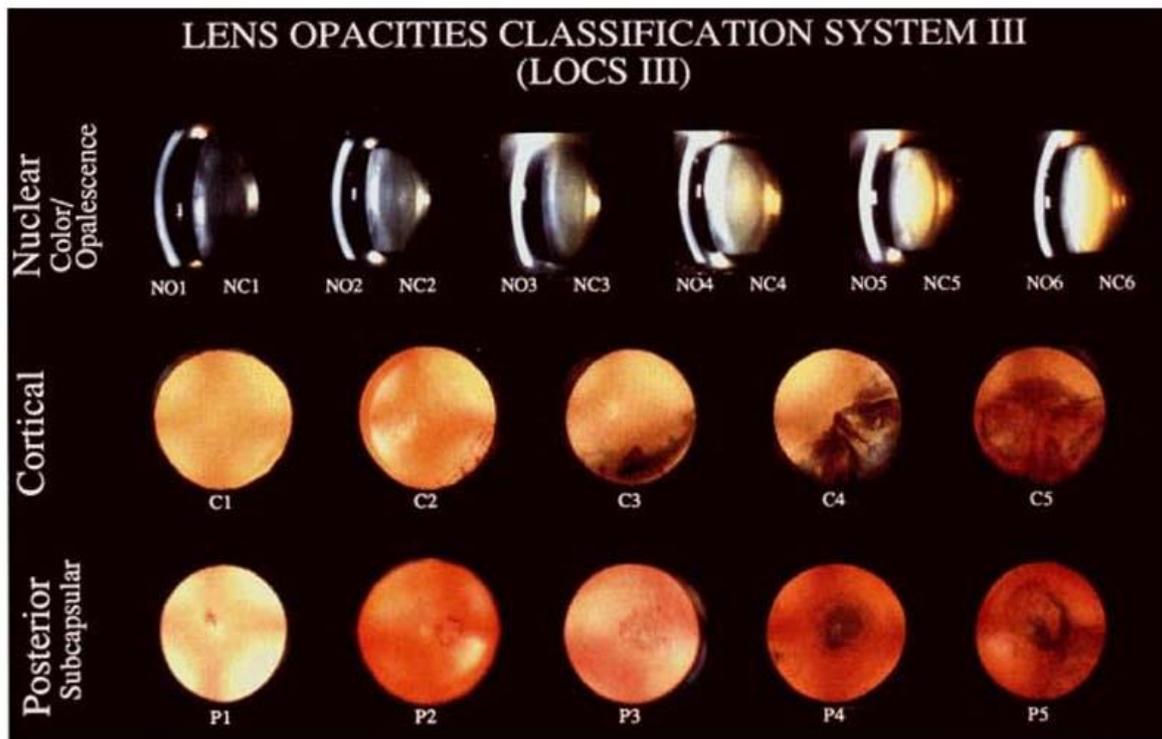


Figura 7. Clasificación de cataratas LOCS III (Lens Opacities Classification System)(Chylack LT y cols. 1993)

La clasificación LOCS III (Chylack LT y cols. 1993) es una forma más objetiva de conocer la opacidad cristaliniiana, e incluso puede proporcionar información sobre las posibles complicaciones de la cirugía de cataratas, ya que se ha visto como el grado de opacidad nuclear se relaciona con la incidencia de rotura capsular durante la facoemulsificación.

1.7 BIOMETRÍA (NO CONTACTO)

El biómetro Lenstar LS 900 (Haag-Streit Koeniz, Switzerland) es un reflectómetro óptico de baja coherencia no invasivo (no contacto). A medida que avanza el haz de luz superluminiscente se van produciendo diferentes reflexiones en las distintas estructuras oculares que superpuestas mediante interferometría con el haz de luz del sistema de referencia dan lugar a la medida biométrica final (ej. Grosor del cristalino) (Rohrer K 2009). Además posee 32 diodos emisores de luz (LEDs) dispuestos en 2 anillos concéntricos de 1.65 mm y 2.30 mm de radio y 16 puntos de medida cada uno, de tal forma que podemos también obtener la queratometría corneal. Este dispositivo se utiliza habitualmente para la obtención de diversas mediciones oculares y realizar los cálculos pertinentes para la determinación de la LIO con la potencia apropiada en cada sujeto, en función de las características biométricas. El proceso de medición de la Lenstar es rápido (2-3 minutos) y optimizado para garantizar la máxima comodidad del paciente y precisión de las medidas. Además, posee un sistema de detección del parpadeo y la pérdida de la fijación del sujeto durante la exploración para garantizar la máxima fiabilidad de los datos obtenidos.

Entre las medidas biométricas que facilita están la paquimetría corneal, la longitud antero-posterior del globo ocular, la profundidad de la cámara anterior, el espesor del cristalino, los radios de curvatura corneales y su eje correspondiente, la distancia-blanco a blanco y el diámetro de la pupila (My- lonas G 2011).



Figura 8. Imagen del biómetro Lenstar LS 900 empleado en el estudio.

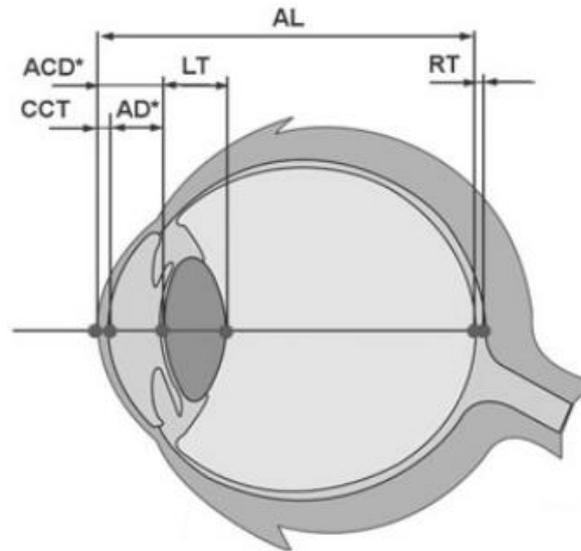


Figura 9. Imagen representando las mediciones biométricas que realiza el Sistema Lenstar LS900 (Mylonas G y cols 2011).

- AL: axial length (longitud axial).
- ACD: anterior chamber depth (profundidad cámara anterior).
- AD: anatomical anterior chamber depth (profundidad cámara anterior)
- LT: lens thickness (grosor cristalino).
- CCT: central corneal thickness (grosor corneal central).
- RT: retinal thickness (grosor retiniano).

La biometría ultrasónica ha sido la técnica de referencia durante años. Proporciona mediciones del espesor corneal, profundidad de la cámara anterior y la longitud axial. Mientras que el IOL-Master (Zeiss, Dublín, Irlanda) es un dispositivo óptico sin contacto que mide la distancia desde el vértice corneal hasta el epitelio pigmentario retiniano mediante interferometría de coherencia parcial. Las diferencias entre los resultados entre Lenstar LS900 e IOL-Master (V.5) con respecto a la longitud axial y las medidas queratométricas no parecen ser significativas. Sin embargo, los valores más altos de la profundidad de cá-

mara anterior los proporciona el LS900 (Lavanya R y cols. 2007, Cruysberg LPJ y cols. (2009). Tanto IOL-Master y LS900 puede no tomar mediciones de la longitud axial en aproximadamente el 10% de los casos, debido a la existencia de opacidades densas en el cristalino. Por lo que la biometría por ultrasonidos sigue siendo necesaria para los casos con densa catarata subcapsular posterior (en la muestra en grado 4,0 o superior (LOCS)). No obstante, los resultados de este método son variables y dependen de la colocación axial exacta de la sonda de medición con respecto al centro de la córnea (Solomon, OD 1999, Marsich MW y Bullimore MA 2000, Miglior S y cols. 2004). Los dispositivos sin contacto corneal son fáciles de usar, rápidos y ofrecen significativamente mayor resolución de medición de la longitud axial (Rainer G y cols. 2004). Por lo tanto, actualmente se prefieren los métodos sin contacto para la biometría del ojo (Rainer G y cols. 2002).

1.8. PAQUIMETRÍA

1.8.1 PAQUIMETRÍA DE CONTACTO

Las medidas del espesor corneal tienen valor para determinar el estado funcional del endotelio en determinadas situaciones como en la valoración preoperatoria del riesgo de descompensación corneal tras cirugía de cataratas y la valoración de un injerto corneal, etc.

El espesor medio de la córnea se sitúa entre las 520 y 540 micras. Un espesor mayor puede indicar disfunción endotelial, aunque existen un buen número de variaciones anatómicas interindividuales fisiológicas.

Entendemos por paquimetría a la medida del espesor corneal en cualquiera de sus localizaciones. La paquimetría se ve alterada por patología a nivel endotelial, estromal y epitelial, por tanto es necesario conocerla a la hora del diagnóstico y seguimiento de alteraciones corneales como ectasias o edema corneal primario o secundario a cirugía. También se utiliza en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma puesto que el espesor corneal afecta a la medida de la presión intraocular, y es fundamental a la hora de seleccionar pacientes para cirugía refractiva y para el seguimiento postoperatorio de los mismos (López-Miguel A y cols. 2012).

Las técnicas disponibles para medir el espesor corneal pueden requerir o no el contacto corneal, lo que va a servir para la clasificación de los métodos de paquimetría.

1.8.1.1.PAQUIMETRÍA ULTRASÓNICA (ORA)

Se considera el patrón oro (“gold standard”) para la estimación del grosor corneal central y es la técnica más utilizada clásicamente, puesto que se considera un método fiable y válido (Ishibazawa A y cols. 2011). El paquímetro

ultrasónico emite una onda de 20 MHz y esta onda atraviesa la córnea, se refleja en la interfase endotelio-humor acuoso y vuelve al terminal del paquímetro. Esta reflexión de la onda se digitaliza y se genera una medida paquimétrica. Dicha medida es solo relativamente exacta, ya que el lugar exacto de la reflexión ultrasónica en la parte posterior de la córnea se desconoce.

El método de obtención de la medida supone una de sus principales desventajas puesto que la sonda requiere contacto con la córnea, lo que implica la instilación previa de colirio anestésico en el paciente con el consecuente malestar ocular, y además el contacto aumenta el riesgo de infección y de daño epitelial. El paquímetro ofrece un valor promedio de las medidas realizadas, y la exactitud de esta medida va a depender de la perpendicularidad con la que la sonda se coloca en la córnea, mientras que la reproducibilidad dependerá en gran medida de la colocación correcta de la sonda en el centro corneal (Kawana K y cols. 2004).

1.8.1.2. BIOMICROSCOPIA ULTRASÓNICA

La biomicroscopía ultrasónica (BMU) es una erogaría de segmento anterior de alta resolución. Los ultrasonidos se emiten a 50 MHz lo que va a proporcionar gran detalle de estructuras de segmento anterior como córnea, cámara anterior, iris, cristalino, cuerpo ciliar y espacios retrolentales y retroiridianos. La sonda realiza un movimiento lineal oscilatorio que posibilita la emisión de multitud de ultrasonidos que posteriormente se digitalizan y dan lugar a una imagen

de alta resolución. La BMU es una técnica de inmersión por lo que requiere un medio, que puede ser acuoso o gel, entre el transductor y la superficie ocular. El paciente debe permanecer en decúbito supino, lo que nuevamente puede generar molestias en el paciente (Rio-Cristobal A y Martin R 2014).

1.8.2. PAQUIMETRÍA DE NO CONTACTO

1.8.2.1. PAQUIMETRÍA ÓPTICA

La paquimetría óptica se utiliza para conocer la profundidad de cámara anterior o el grosor corneal, lo que resulta muy útil en el estudio y diagnóstico del glaucoma. El paquímetro de Haag-Streit (Haag-Streit, Bern, Suiza) es uno de los más utilizados en la práctica clínica diaria ya que puede ser adaptado a la lámpara de hendidura (en este caso la Haag-Streit 900). Presenta dos opciones, la I, que se emplea para medir el espesor corneal, y la II, que mide anchuras de hasta 6 mm y se utiliza para medir profundidad de cámara anterior incluyendo o no el grosor corneal (Bourne RR y Alsbirk PH 2006).

El paquímetro se une a la lámpara de hendidura con una desviación de 40° en la iluminación de la hendidura. La imagen que se obtiene se duplica mediante un biprisma situado delante de los objetivos del microscopio, y al hacer coincidir la doble imagen gracias al desplazamiento de uno de los espejos, obtenemos la medida real del espesor corneal que se lee en el instrumento.

Las ventajas que aporta son su sencillez y su bajo precio con respecto a otros paquímetros, además de la posibilidad de medir casi cualquier zona de la córnea.

1.8.2.2 MICROSCOPIO ESPECULAR

La microscopía especular es una técnica óptica descrita por Vogt en 1920, que no solo permite evaluar la características endoteliales in vivo (González-Méijome JM y cols. 2010), sino que además aporta información sobre la paquimetría corneal (Modis L y cols. 2001) en una sola medida. A través de la proyección de una luz en forma de sección óptica se puede cuantificar la distancia entre el rayo reflejado por la cara anterior y posterior de la córnea, dando lugar al grosor corneal (McCarey BE y cols. 2008).

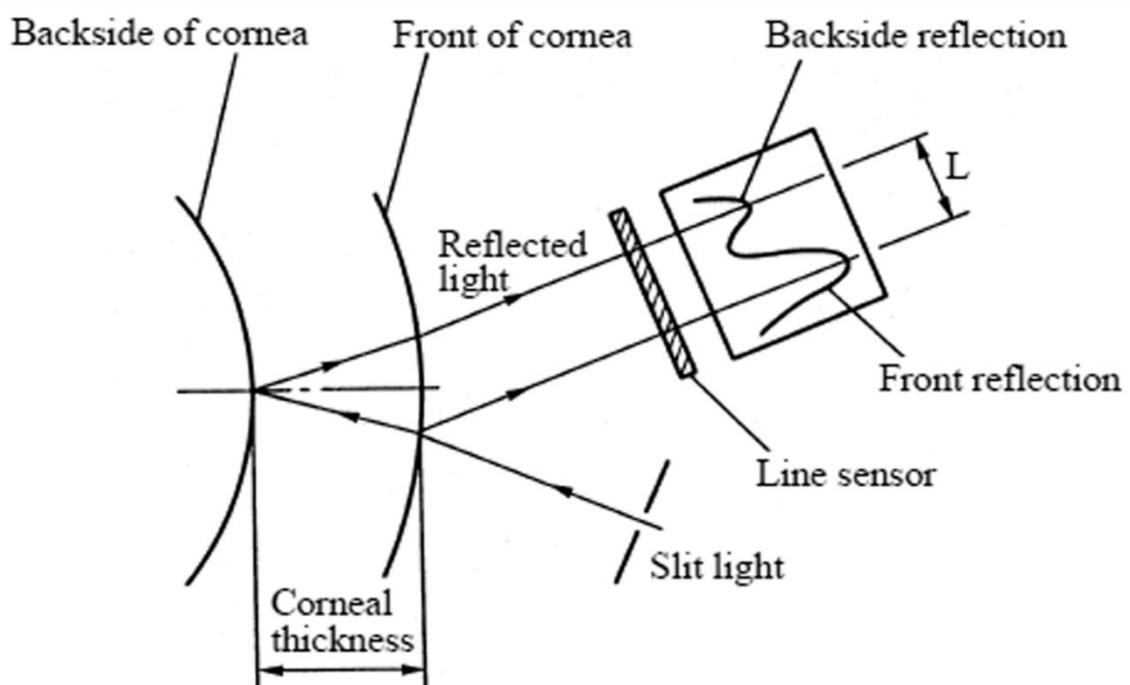


Figura 10. Medición de paquimetría con microscopía especular (Manual Topcon SP-3000P)

El sistema utiliza un haz de luz en forma de sección óptica que se proyecta con una angulación determinada (entorno a 22 grados); dicho haz de luz se refracta y sobre todo, se refleja tanto en la cara anterior como en la posterior (figura 10); por lo tanto, el sistema de imagen del ME es capaz de captar ambas reflexiones en ambas caras, y por medio de un sensor lineal determina la magnitud de la paquimetría en esa determinada localización (Topcon SP 3000 P manual de usuario).

1.9. ENDOTELIO CORNEAL: MICROSCOPIA ESPECULAR

El microscopio especular permite fotografiar y visualizar la capa de células endoteliales, de modo que mediante un software se pueda calcular el tamaño mínimo, máximo y medio de las células endoteliales de un determinado área, así como la densidad de las mismas con valores como el coeficiente de variación y la desviación estándar de la muestra. Así mismo, el aparato calcula el espesor cornea o paquimetría mediante un sistema óptico.

El espesor corneal no suele empezar a aumentar hasta que ha habido una pérdida considerable de células endoteliales. Los recuentos repetidos de células endoteliales son útiles para valorar el efecto de diferentes tipos de lesiones, como el efecto que se produce en el mismo tras la extracción de cataratas, objeto de esta tesis doctoral. También puede ser útil a su vez para valorar

la capacidad de la córnea para soportar procedimientos como puede ser la facoemulsificación.

1.10 PRESIÓN INTRAOCULAR

POR APLANAMIENTO:

Constituye el método clásico de determinación pero con importantes limitaciones en aquellos casos en los que existen irregularidades en la superficie de la córnea o un astigmatismo elevado, en los que estaría indicado la utilización de una tonometría de no contacto, la cual tiende a proporcionar una lectura más elevada.

TONOMETRÍA DE AIRE:

Los tonómetros de aire sin contacto usan un chorro de aire progresivo o fijo para aplanar la córnea entre 3,6 mm y 4 mm de diámetro central. Cuando la córnea se aplanan centralmente actúa como un espejo reflejando una luz lateral que es captada por un receptor. En ese momento se puede conocer la presión de aire necesaria para aplanar la córnea. Por tanto, es un sistema de tonometría de aplanación que no utiliza contacto, sino que evalúa la presión del aire necesaria para aplanar la córnea.

El sistema de seguimiento tridimensional cuenta con una amplia gama de movimiento, de modo que la pupila del examinado se puede detectar de forma inmediata, así como de modo manual si fuera preciso. Cuando una lectura no se puede hacer el aparato mostrará una imagen instantánea de los ojos de la persona examinada, de modo que se obtendrá la información necesaria para hacer una corrección en la toma de la PIO. De un vistazo se pueden detectar problemas en la posición del párpado, pestañas o incluso un ojo desalineado. Un mensaje avisa sobre las posibles soluciones a llevar a cabo para una correcta medición de la PIO. Para la mayoría de los pacientes, lo único notable es el soplo de aire. El aparato emplea uno de los soplos de aire más delicados de cualquier tonómetro sin contacto para la comodidad del paciente. A su vez, el aparato dispone de controles centralizados, ruedas y rodillos de desplazamiento, así como un panel de control que permiten el cambio en los diferentes modos de medición con la máxima facilidad. La memoria interna proporciona almacenamiento de hasta 10 mediciones para cada ojo en el orden en que fueron tomadas para mayor fiabilidad.

Estos tonómetros tienen la ventaja de servir para screening de PIO, pueden ser manejados por personal no especializado, pues el examinador ejerce poca influencia en la medición, no requieren anestesia y no transmiten infecciones (Moreno-Montañés J y cols.1994).

Entre sus inconvenientes se encuentran las siguientes variables: afectación por el estado lagrimal, así como la colaboración del paciente, hechos que pueden producir variaciones en la medida real de la PIO. Diversos estudios

muestran que la PIO tomada por algunos tonómetros de contacto en pacientes colaboradores es reproducible y similar a la PIO Goldmann (Myers KJ y cols. 1975, Mc Caghney GE y cols. 2001).

2. JUSTIFICACIÓN

Las propiedades biomecánicas de la córnea siempre han sido históricamente motivo de estudio en el ámbito de la oftalmología, especialmente en el terreno de la cirugía refractiva dada su importancia para predecir los resultados postoperatorios en procedimientos incisionales como la queratotomía radial (AAO, 1993) o la tan extendida fotoablación con láser excímero (Dupps WJ y Roberts C 2001). En estos casos, la respuesta biomecánica corneal supone uno de los papeles más importantes para conseguir un resultado postoperatorio óptimo, ya que la demanda de calidad visual en estos pacientes es máxima. Por otra parte, se conoce como algunas patologías, especialmente las ectasias corneales, tanto primarias como secundarias, producen alteraciones en la biomecánica corneal (Roberts CJ y Dupps WJ 2014). Ésta se puede llegar a restaurar de forma parcial tras la aplicación de cross-linking, al menos en términos de incremento de HC a medio plazo (Beckman J y cols., 2014), cambios que también se han observado tras la implantación de anillos intraestromales (Piñero D 2012). Igualmente destacable es la aplicación de las propiedades biomecánicas corneales en el ámbito del glaucoma, ya que la medida de la PIO se ve completamente influenciada por estas propiedades, dada la medida indirecta que se realiza de la misma por no ser óptima la realización de manometría intraocular.

Lamentablemente aún teniendo en cuenta la importancia de la biomecánica corneal en multitud de actuaciones oftalmológicas, a día de hoy no se co-

nocen cuales son exactamente las propiedades biomecánicas corneales, es decir, no se conoce cuál es el módulo de elasticidad corneal. Únicamente se conoce, o al menos se intenta discernir, cuál es la respuesta corneal a la deformación producida por un flujo de aire direccionado al ápex corneal mediante las medidas aportadas por dos instrumentos comerciales, el ORA y el Corvis (Roberts CJ 2016). Consecuentemente, el profesional clínico, aún sabiendo las limitaciones de dichos instrumentos a la hora de evaluar la biomecánica corneal real, debería conocer cómo funciona aquel que utiliza habitualmente, y especialmente cuales son los variables que le permiten ofrecer una asistencia sanitaria de máxima calidad y una adecuada indicación a sus pacientes. El ORA ofrece diversas variables asociadas a la biomecánica corneal. Estas variables derivan del análisis gráfico de la deformación corneal bidireccional existente tras la aplicación de un impulso de aire. La tecnología que utiliza este aparato se conoce como tonometría de aplanación bidireccional (Piñero D 2014), y ofrece 2 variables relacionadas con la biomecánica corneal, la HC y el FRC, y dos variables de PIO, la corneal-compensada y la simulada de Goldmann.

Estudios previos han demostrado que existe variación de la HC y FRC en condiciones de edema corneal. Más concretamente en pacientes con queratopatía bullosa pseudofáquica en la que se ha demostrado que los valores tanto de HC como de FRC están considerablemente reducidos (Faramarzi A y cols. 2016). Lo mismo ocurre en pacientes con distrofia de Fuchs, incluso en magnitudes paquimétricas no excesivamente elevadas (<635 micras) (del Buey MA y cols. 2009). Igualmente, tras facoemulsificación en la cirugía de catarata, al día siguiente de la misma, cuando el edema corneal es máximo, se ha des-

crito una reducción de la HC que retorna a valores iniciales al mes de la cirugía, cuando el edema se ha resuelto clínicamente (Hager A y cols. 2007, Huang Y y cols. 2011, Kandarakis A y cols. 2012, de Freitas Valbon B y cols. 2012, Alio JL y cols. 2010, Denoyer D y cols. 2013). Y lo mismo sucede si en el propio método de inducción del edema corneal (facoemulsificación) se realiza una mayor modificación biomecánica, como es el caso de las incisiones limbares relajantes (Kamiya K y cols, 2011). Respecto del FRC, no existe tanto consenso y se han reportado resultados contradictorios, ya que varios autores observaron una reducción en condiciones de máximo edema corneal tras facoemulsificación (Kamiya K y cols. 2011, Alio JL y cols. 2010, de Freitas Valbon B y cols. 2012) y otros no observaron cambios (Huang Y y cols, 2011) e incluso otros solo observaron un incremento inicial (Denoyer D y cols, 2013). Igualmente la evolución tras resolución del edema corneal fue muy diversa en función del estudio. El objetivo de los anteriores estudios fue principalmente caracterizar la biomecánica corneal tras facoemulsificación, no evaluar la biomecánica corneal en condiciones de edema corneal como es nuestro caso, por lo que los mencionados autores se centran en describir la evolución de los cambios biomecánicos post-cirugía de catarata hasta el primer mes postoperatorio, o indicar únicamente que existe un relación inversa entre la magnitud de la paquimetría y los valores de HC y FRC, asociación que igualmente existe para la distrofia de Fuchs (del Buey MA y cols. 2009). Por lo tanto, lo más adecuado sería realizar un análisis multivariante que permita evaluar la biomecánica corneal, no solo teniendo en cuenta la magnitud del edema corneal, y la evolución del mismo, sino también considerar la integridad endotelial. De esta forma, podremos saber exactamente cuáles serían los valores de las variables biomecáni-

cas aportadas por el ORA en función del grado de edema y el estado endotelial utilizando un modelo personalizado.

Por otra parte, además de evaluar la influencia del edema corneal en las variables biomecánicas corneales y la medición de la PIO, el dispositivo ORA permite la posibilidad de obtener medidas paquimétricas corneales con la sonda de ultrasonidos de 20 MHz que lleva incorporada. La técnica de medición del grosor corneal mediante ultrasonografía convencional además de ser común, actualmente sigue siendo el método de referencia de medida (Kuersten, D 2015). Sin embargo, este método tiene bastantes limitaciones. La principal es que su precisión depende del usuario. Dada la necesidad de posicionar lo más correctamente posible la sonda en el centro de la córnea y dirigirla de forma perpendicular hacia el polo posterior, además de ejercer la presión mínima necesaria, hace que el método provoque gran variabilidad inter-usuario. Paralelamente, se desconoce técnicamente cuál es la zona exacta de reflexión que utiliza el sistema de ultrasonidos de la cara posterior corneal, situándola de forma poco precisa entre la Descemet y la cámara anterior. Finalmente, es necesaria la utilización de anestesia tópica porque existe contacto corneal. Esto no solo puede provocar alteraciones en la integridad del epitelio corneal, sino que además puede provocar un edema transitorio que provoque un sobreestimación del valor real paquimétrico. Así, teniendo en cuenta estas limitaciones del sistema ultrasónico, se considera necesario y adecuado utilizar métodos de no contacto para la medida del grosor corneal. Los apartados basados en tecnología de microscopía especular permiten no solo evaluar la integridad y regularidad del endotelio corneal, sino que además proporcionan me-

didias paquimétricas. Estos aparatos pueden ser de no contacto y se utilizan en la clínica diaria para evaluar el endotelio de las córneas edematizadas en pacientes con patología corneal, como el caso de la distrofia de Fuchs o la queratopatía bullosa (Claesson M y cols. 2009). Por un lado, la tecnología basada en microscopía especular ofrece valores de paquimetría de forma más fiable que la ultrasonografía aunque tienden a infraestimar su valor en córneas sanas (Almubrad, TM 2011), y por otro lado, los criterios paquimétricos para la realización o no de queratoplastia en aquellos pacientes con edema corneal dependen principalmente de la proporción del incremento progresivo en el grosor corneal y no específicamente del valor paquimétrico absoluto (Seitzman GD 2005), por lo que en este caso la fiabilidad de medida es más importante que la exactitud de la misma. Por lo tanto, la utilización de microscopía especular en la clínica diaria puede ser más óptima que la de ultrasonografía, por lo que es aconsejable evaluar la intercambiabilidad de ambos sistemas paquimétricos para evaluar si su aplicación clínica es recomendable.

Finalmente, el ORA ofrece medidas de la PIO, más concretamente la PIOcc y PIOg. Se ha demostrado con anterioridad que ninguna de las dos es intercambiable con la medida estándar de evaluación de la PIO, la que se obtiene con el tonómetro de Goldmann, ya que tienden a sobre-estimar de forma sistemática la medida de la PIO entre 1 y 2 mmHg (Kotecha A y cols, 2010), y además podrían mostrar una tendencia a sobre-estimar aún más la PIO cuanto mayor sea esta (Carbonaro F y cols. 2010, Lam A y cols. 2007, Renier C y cols. 2010). Los valores de PIO se reducen tras facoemulsificación convencional no

solo a corto sino también a largo plazo, y tanto en pacientes glaucomatosos como en los que no lo son, y esta reducción es mayor cuanto mayor es la PIO preoperatoria (Poley BJ y cols. 2009). Además, dicha reducción de la PIO es independiente del grado del cierre del ángulo iridocorneal preoperatorio (Siak J y cols. 2016). No obstante, aún siendo la técnica de Goldmann la de referencia para la medida de la PIO, se ha reportado que esta puede llegar a infraestimar los valores de PIO tras facoemulsificación en comparación con la tonometría dinámica de contorno (Heinrich MA y cols. 2012), posiblemente debido a que es dependiente del grosor corneal. Paralelamente, la medida de la PIO en condiciones de edema corneal es compleja por el incremento en el grosor corneal y las alteraciones en las propiedades biomecánicas de la córnea, haciendo que la medida de la PIO con el sistema Goldmann pueda no ser adecuada como ya ocurre en corneas delgadas tras cirugía refractiva láser (Siganos DS y cols. 2004). Por lo tanto, el sistema ORA a través de la variable PIOcc podría ser una buena alternativa en el caso en que la medida no se viese afectada por la magnitud de la paquimetría en córneas edematosas. Por otra parte, se ha reportado tras una revisión sistemática de 102 estudios que los tonómetros de aire pueden llegar a ofrecer valores bastante intercambiables a los de la tonometría Goldmann (Cook JA, 2012). Consecuentemente, puede ser interesante comparar los valores de un tonómetro típico de aire y aquellos ofrecidos por el ORA (PIOg) en condiciones de edema corneal para conocer si podrían llegar a ser intercambiables y así poder ser utilizados en el ámbito de la atención primaria como seguimiento del paciente postoperado de cirugía de catarata.

3. HIPÓTESIS

Las propiedades biomecánicas de la córnea caracterizadas a través de las variables histéresis corneal y factor de resistencia corneal medidas con la tecnología de aplanamiento bidireccional dinámica, se modifican en presencia de un edema corneal, lo que conlleva un cambio clínicamente significativo en la paquimetría central dependiendo del estado de integridad endotelial.

4. OBJETIVOS:

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las variaciones de las propiedades biomecánicas de la córnea humana medidas mediante la tonometría bidireccional dinámica que se producen tras la inducción de un edema corneal transitorio obtenido en pacientes operados de catarata senil mediante facoemulsificación.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar las modificaciones que se producen en las variables histéresis corneal y factor de resistencia corneal mediante la tecnología basada en la tonometría bidireccional dinámica en presencia de edema corneal transitorio tras la intervención quirúrgica de las cataratas mediante facoemulsificación.

Establecer las modificaciones que se producen en las variables presión intraocular corneo-compensada y Goldmann correlacionada obtenidas con la tecnología basada en la tonometría bidireccional dinámica en presencia de un edema corneal transitorio tras la intervención quirúrgica de cataratas mediante facoemulsificación.

Evaluar la intercambiabilidad de la paquimetría central obtenidas mediante tecnologías basadas en ultrasonografía convencional y microscopía espectral en presencia de edema corneal.

Determinar el grado de acuerdo de la medida de la presión intraocular obtenida mediante tecnología basada en la tonometría bidireccional dinámica y en la convencional en presencia de edema corneal.

5. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO

Este estudio clínico se realizó en el servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Pío del Río Horteiga de Valladolid. Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki. El Comité de Ética Institucional del Hospital Universitario Pío del Río Horteiga aprobó el presente estudio. Todos los sujetos incluidos en este estudio lo hicieron de forma voluntaria. Todos los pacientes que fueron operados de catarata mediante facoemulsificación del cristalino e implante de LIO firmaron el consentimiento informado.

5.2 PARTICIPANTES

5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los pacientes incluidos en el estudio (125 ojos de 125 pacientes) fueron aquellos que acudieron a consulta con el diagnóstico de cataratas seniles con una AV decimal ≤ 0.5 unidades en el ojo afectado, por lo que se les realizó facoemulsificación estándar. No completaron el seguimiento del estudio (tres meses) un total de 7 pacientes (5,6% de pérdidas), por lo que la cifra total de pacientes examinados a los tres meses de la realización de la facoemulsificación fue de 118. Los criterios generales de inclusión en el estudio fueron presentar la mayoría de edad, así como ausencia de discapacidad cognitiva que impida

la comprensión de la naturaleza del procedimiento y proporcionar el correspondiente consentimiento informado.

Los pacientes excluidos del estudio fueron aquellos con las siguientes características:

- Historia previa de cirugía ocular.
- Portadores de lentes de contacto.
- Sospecha de queratectasia clínica.
- Patología aguda o crónica de segmento anterior o posterior distinta a catarata excepto hipertensión intraocular.
- Implante de LIO en sulcus.
- Complicaciones intraoperatorias (ej. Desgarro de la cápsula posterior, vitreorragia) o postoperatorias.

Todos los sujetos fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa previa a la cirugía de cataratas mediante facoemulsificación que incluía:

- Medida automática de la refracción y queratometría ocular.
- Biomicroscopía de polo anterior con clasificación del grado de catarata (LOCS III).
- Tonometría ocular para la evaluación de la PIO.

- Estudio de la biomecánica corneal mediante el sistema ORA (HC y FRC).
- Evaluación endotelial (microscopia especular).
- Paquimetría corneal de no contacto (microscopia especular)
- Paquimetría de contacto (ORA)
- Oftalmoscopia indirecta.
- Evaluación de la biometría ocular y cálculo de la potencia de la LIO (Lenstar LS900).

5.2.2 MODELO EXPERIMENTAL DE EDEMA CORNEAL EN HUMANOS

El diseño del estudio fue analítico, experimental, prospectivo y de cohortes. Para conseguir un modelo experimental en humanos de edema corneal se decidió utilizar aquel que se produce de manera transitoria en la cirugía de catarata senil mediante facoemulsificación con implante de lente intraocular (LIO) en saco capsular, en ausencia de complicaciones intra y post-operatorias.

Brevemente, la **TÉCNICA QUIRÚRGICA** realizada fue la siguiente:

El mismo cirujano (MSM) realizó todas las cirugías de catarata utilizando anestesia tópica (Tetracaína al 0.1% y Oxibuprocaina al 0.4%, Alcon, Barcelona, España) e intracamerular (Lidocaína al 2% sin conservantes, Braun, Barcelona, España). Se realizó una incisión accesoria mediante cuchillete de acero de 15 grados. Además, se inyectó un dispositivo de viscoelástico oftálmico (hialuronato sódico al 1%, Biolon, Bio-Technology General Ltd., Kiryat Malachi, Is-

rael) en cámara anterior antes de crear la incisión principal. La incisión principal uniplanar se realizó en córnea clara en el meridiano de las XI horas (temporal en ojos derechos y nasal en ojos izquierdos) con un cuchillete de acero de 3,2 milímetros. La facoemulsificación se realizó mediante el sistema de energía torsional Ozil (Alcon, Fort Worth, Texas, EEUU) de la plataforma Infiniti Vision System de facoemulsificación (Alcon). Posteriormente se implantó una LIO (ACRYSOF SN60WF, Alcon) en el saco capsular. Tras la aspiración del material viscoelástico utilizando un sistema de irrigación y aspiración, las paredes laterales y el techo de las incisiones se hidrataron utilizando solución de suero fisiológico hasta que el estroma visiblemente blanqueaba. El tratamiento postoperatorio incluía la suspensión oftálmica Tobradex (Tobramicina 0.3%, Dexametasona 0.1%, Alcon) con una frecuencia de cuatro veces al día durante la primera semana, y una pauta descendente en las sucesivas tres semanas.

5.3 EVALUACIÓN OCULAR

Para discernir la importancia del edema corneal en la biomecánica corneal se realizaron 4 visitas donde se evaluó a los pacientes. Visita preoperatoria de la cirugía de catarata mediante facoemulsificación (**V0**), visita al día de la cirugía (**V1d**), al mes (**V1m**) y a los tres meses (**V3m**). De esta forma se pudo evaluar si existía modificación de las variables biomecánicas en ausencia de edema corneal, y en presencia del mismo en distintos grados en función del tiempo transcurrido desde la facoemulsificación, prestando especial atención a la magnitud de las variables al día siguiente de la cirugía que es cuando se esperaba el máximo edema corneal.

Las variables principales que se evaluaron en las 4 visitas fueron: HC, FRC, PIOcc y PIOg del sistema ORA (además de la PIO mediante aire convencional), paquimetría central ultrasónica convencional y óptica especular.

5.3.1. AGUDEZA VISUAL, REFRACCIÓN Y QUERATOMETRÍA.

Inicialmente se les realizaron tres tomas automatizadas de refracción y queratometría con el autorefractómetro del modelo Canon RK-F1 (Canon USA Inc., Lake Success, NY, EEUU) y se recogió la media de las mismas. Ésta la efectuó el propio cirujano que se encargó de realizar las intervenciones (M.S.M). Para ello el paciente se posicionó sobre el lado frontal del aparato colocando la barbilla y frente en los dispositivos ergonómicos de apoyo que a tales efectos tiene el aparato. Se procedió al ajuste de altura corporal y de cara, así como a la comprobación de la comodidad del paciente, el cual se encontraba sentado frente al dispositivo. Previo a la realización de la prueba se explicó brevemente el objetivo de la misma, así como el modo de funcionamiento, para de este modo facilitar la correcta adquisición de datos y la colaboración requerida por parte del paciente. Por último se instó al paciente a colocar la mirada fijada en el punto luminoso de fijación que el aparato dispone para la toma de datos mientras el explorador realizaba las mediciones. Estos hechos poseen especial relevancia, sobre todo teniendo en cuenta que la muestra está conformada por pacientes con cataratas y AV reducida.

Posteriormente, se procedió a realizar la toma de la mejor AV corregida de modo monocular en una consulta dispuesta a tales efectos (siempre en las

mismas condiciones de iluminación). Se utilizó inicialmente la escala decimal, ya que ésta es la que forma parte del protocolo habitual en el centro hospitalario en el que se realizó la recogida de datos. Posteriormente para el análisis de la muestra objeto de esta tesis se procedió a la transformación a la notación LogMAR.

Tabla 1. Equivalencias de escalas de agudeza visual (Pan Y y cols. 2009).

DECIMAL	FRACCIÓN	SNELLEN 6 METROS	log MAR
0,10	1/10	6/60	1,0
0,12	1/8	6/48	0,9
0,16	4/25	6/36	0,8
0,20	1/5	6/30	0,7
0,25	¼	6/24	0,6
0,33	1/3	6/18	0,5
0,40	2/5	6/15	0,4
0,50	½	6/12	0,3
0,66	2/3	6/9,5	0,2
0,80	4/5	6/7,5	0,1
1,00	1/1	6/6	0,0
1,25	5/4	6/5	-0,1

5.3.2 CLASIFICACIÓN DE LA CATARATA

Todos los pacientes fueron explorados con la lámpara de hendidura por el cirujano encargado de la realización de la cirugía de cataratas mediante facoemulsificación (M.S.M). De este modo se caracterizó la presencia de opacidad en el cristalino por un único observador, anulando la variabilidad inter-observador a la hora de evaluar el tipo de opacidad. La clasificación LOCS III se empleó para gradar el tipo de catarata

5.3.3 BIOMETRÍA ÓPTICA

El análisis biométrico del total de sujetos de la muestra se efectuó con el modelo Lenstar LS 900 por un único explorador (M.S.M.). Para llevar a cabo una adecuada medición se indicó a los pacientes para que situasen la cabeza en las plataformas de apoyo de que dispone el aparato en el lado frontal, posicionado barbilla y frente de modo correcto, y manteniendo la mirada fija al frente. En casos necesarios se contó con la inestimable colaboración del personal auxiliar de consulta para facilitar el posicionamiento de los pacientes. Se procedió posteriormente al centrado ocular en la pantalla de análisis y el aparato de modo automatizado realizó las mediciones biométricas y el cálculo de la potencia de la LIO estimada para aproximarse a la emetropía tras la cirugía.

5.3.4. ESPESOR CORNEAL: PAQUIMETRÍA

5.3.4.1. PAQUIMETRÍA DE CONTACTO

Actualmente la paquimetría ultrasónica convencional (10-20 MHz) todavía se considera el sistema de referencia para la medida del grosor corneal, por lo que se evaluó la paquimetría central con la sonda de ultrasonidos que posee el dispositivo ORA. El aparato está equipado con un sistema de medición de 20 MHz, que es el que se utilizó para obtener las medidas. Previamente al paciente se le instiló una gota de anestésico doble (0.1% tetracaina y 0.4% oxybuprocaina, Alcon, Barcelona) para posteriormente colocar la sonda de la forma más perpendicular posible a la córnea y ejerciendo la presión mínima imprescindible. Esta medida biométrica fue la última que se realizó en el protocolo de estudio con el objetivo de no alterar las mediciones posteriores por la manipulación o contacto ocular. Igualmente todas las exploraciones oculares se realizaron por la mañana entre las 10.00h y las 13.00h para evitar al máximo los posibles efectos de las variaciones diurnas (Chang SW y cols. 2014).

5.3.4.2. PAQUIMETRÍA DE NO CONTACTO

La medición se realizó como parte del protocolo de análisis efectuado con el microscopio especular modelo Topcon SP-3000P (Topcon, Tokio, Japón). Las medidas paquimétricas las realizó un único explorador (M.S.M). Los pacientes colocaron la cabeza en los dispositivos de apoyo frontal del que dispone el aparato. Se instó a mantener la mirada fija al frente para efectuar una

toma fotográfica de un área endotelial de forma nítida que permitiese igualmente obtener el grosor corneal central. En caso de no obtener una fotografía lo suficientemente nítida se procedió a realizar una nueva adquisición. Las mediciones se obtuvieron utilizando el modo automatizado de intensidad baja del flash.

5.3.5 ESTUDIO DEL ENDOTELIO OCULAR

Para evaluar la integridad endotelial de la córnea se utilizó asimismo el microscopio especular denominado Topcon SP-3000P (Topcon, Tokio, Japón). Cada paciente fue instruido para descansar la barbilla y la frente de manera adecuada en el soporte frontal del que dispone el aparato, así como para mirar a la diana de fijación dentro del dispositivo. A los pacientes se les indicó que parpadearan inmediatamente antes de cada medición para obtener una película lagrimal ópticamente lisa sobre la córnea. Las mediciones se obtuvieron utilizando el modo automatizado de intensidad baja del flash. Cada imagen capturada se evaluó para determinar si las células endoteliales estaban claramente definidas, de lo contrario se repitió la adquisición de imágenes. Con esta evaluación endotelial se obtuvieron las siguientes variables: tamaño mínimo, máximo y medio celular, contaje endotelial, coeficiente de variación y hexagonalidad endotelial. La muestra que se evaluó en cada paciente fue de 100 células endoteliales de un área preseleccionada de cada captura. Estas fueron seleccionadas por el único explorador (M.S.M.), con lo que de nuevo se minimizó la variabilidad inter-explorador.

5.3.6. TONOMETRÍA OCULAR

5.3.6.1 PNEUMOTONOMETRÍA CONVENCIONAL

Se procedió a realizar 3 tomas mediante pneumotonometría convencional recogiendo la media de las mismas con el modelo Canon TX-F (Canon USA Inc., Lake Success, NY, EEUU) posicionando al paciente adecuadamente; esto es convenientemente centrado en altura corporal y facial, sobre la mentonera y apoyo frontal de que dispone el aparato, en los dispositivos ergonómicos dispuestos a tales efectos en el lado frontal del aparato. En este caso se instruyó al paciente para una exhaustiva colaboración que implicó la minimización de cualquier movimiento cefálico u ocular, así como para evitar el cierre repentino de los ojos o parpadeo.

5.3.6.2 TONOMETRÍA BIDIRECCIONAL DINÁMICA

Al igual que se realizó para la tonometría convencional, se obtuvieron 3 medidas de los valores de PIOcc y PIOg con el sistema ORA de los cuales se calculó el valor medio. Se instruyó al paciente para que se colocase en el lado frontal del aparato con la frente posicionada en el dispositivo que existe a tales efectos. Asimismo, se instruyó de nuevo para mantener la mirada fija al frente en el punto de fijación, así como para que parpadeara antes de proceder a la medida automática que realiza el aparato. Una vez realizada la medida se comprobó que la misma era de calidad suficiente para ser recogida para el análisis posterior.

5.3.7. BIOMECÁNICA CORNEAL

El explorador (M.S.M) efectuó las medidas de la biomecánica corneal (HC y FRC) con el sistema ORA basado en la tecnología de tonometría bidireccional dinámica tras instruir de modo conveniente a los pacientes. Éstos se posicionaron colocando la frente en el dispositivo ergonómico de que dispone el aparato en el lado frontal, para posteriormente fijar la mirada en el punto verde de fijación. Todas las medidas se realizaron de forma automática por el aparato y posteriormente, se comprobó cada adquisición para confirmar que poseía la calidad suficiente para ser analizada. Se obtuvieron 3 medidas de cada ojo y el propio dispositivo calculó la media.

5.3.8. VARIABLES DE LA FACOEMULSIFICACIÓN

TIEMPO DE ULTRASONIDOS :

Se recogió la duración de la energía de ultrasonidos que empleó el aparato para la extracción total de la catarata o bien el tiempo que se ha trabajado con el pedal en posición 3 (Yizhi y cols. 2008).

TIEMPO DE FACOEMULSIFICACIÓN EFECTIVO:

En este caso, esta variable corresponde al calculo que se efectúa a partir de la siguiente ecuación matemática (Yizhi L y cols. 2008):

Tiempo de facoemulsificación efectivo = P x tiempo de ultrasonidos / 100 %

P: potencia media del aparato.

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA

Los datos obtenidos en los diferentes estudios fueron procesados y analizados mediante el programa SPSS versión 20.0 y el programa R versión 3.2.2 para Windows. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

5.4.1. DESCRIPTIVOS

Con el objetivo de caracterizar la muestra incluida en el estudio se obtuvieron diversas variables oculares que se describieron en función de su media, desviación estándar, intervalos de confianza (IC) al 95%, mediana y rango. Estas variables fueron la AV, la refracción esférica y cilíndrica, la longitud antero-posterior, la potencia de la LIO implantada, el tiempo de ultrasonidos durante la cirugía y el tiempo de facoemulsificación efectiva. Igualmente se describió en términos porcentuales el tipo de catarata según la clasificación LOCS III de los pacientes incluidos.

5.4.2 EVOLUCIÓN PAQUIMÉTRICA Y ENDOTELIAL EN EL TIEMPO

Se evaluó el cambio en las variables paquimétricas (contacto y no contacto) y endoteliales corneales a través de las distintas visitas. Se utilizaron como herramienta estadística los modelos lineales de efectos mixtos (Linear Mixed Effects Models) (Bates D y cols. 2015, Kuznetsova A y cols. 2015). Estos modelos se basan en la idea de que los patrones individuales de las res-

puestas van a depender, probablemente, de muchas características de cada individuo, incluyendo algunas que no son observadas. Para incluir estas características en el modelo se utilizaron los efectos aleatorios. Estos aparecen como una generalización de los modelos lineales en los que no es posible asumir la independencia, y en estos casos, con medidas repetidas, es muy difícil pensar que la medición de un individuo en un momento concreto, va a ser independiente de lo que se observó en momentos o visitas anteriores.

Se utilizó el modelo de “intercept” aleatorio (random intercept model), en el que cada individuo tiene su propia recta de regresión que puede variar de uno a otro en el “intercept” mientras que el tiempo tiene un efecto fijo. Una posible desventaja de este tipo de modelos es que si se utiliza la variable tiempo como variable cuantitativa, se asume que la evolución en el tiempo de la variable de interés es una función lineal y esto no tiene porque ser cierto. Para evitarlo se modelizó el tiempo como variable categórica. Para cuantificar los efectos se estimaron las medias marginales (Least Squares Means) y sus diferencias para los efectos que resultaron estadísticamente significativos, junto con intervalos de confianza (IC) al 95% y p-valores (Portney y Watkins 2000, Bland JM y Altman DG 1986).

5.4.3 INFLUENCIA DEL EDEMA CORNEAL EN BIOMECÁNICA CORNEAL

Se estimó el cambio que se producía en las variables HC y FRC en función del edema corneal, medido a través de la paquimetría especular, y del grado de integridad endotelial, medido a través de las variables densidad celular, hexagonalidad y coeficiente de variación. Para ello se utilizaron modelos lineales de efectos mixtos (Bates D y cols. 2015) y de esta forma tener en cuenta la dependencia entre mediciones obtenidas del mismo individuo. Como variables independientes en estos modelos se utilizó el tiempo (diferentes visitas) y la paquimetría central especular, la densidad, la hexagonalidad y el coeficiente de variación endotelial. Las últimas variables se incluyeron como variables cuantitativas, sin embargo el tiempo se incluyó como variable cualitativa para no tener que asumir ninguna forma a la evolución.

Solo el tiempo y la paquimetría central (edema corneal) mostraron significación estadística como efectos fijos, así que estas fueron las variables que se incluyeron en el modelo lineal de efectos mixtos. Por lo que para este tipo de análisis estadísticos se consideraron tanto los efectos principales como la interacción entre ellos, por lo que la valoración de efectos fue la siguiente:

-Tiempo: estimación de los cambios que se observaron a lo largo del tiempo (4 visitas) en la variable dependiente correspondiente, HC o FRC.

-Paquimetría central: estimación de los cambios en la variable dependiente correspondiente (HC o FRC) según los valores del edema corneal (paquimetría central).

-Tiempo y paquimetría central: efecto del edema (paquimetría central) sobre la variable dependiente correspondiente (HC /FRC) en cada visita.

Para cuantificar los efectos se estimaron los coeficientes del modelo. Para facilitar la interpretación de los coeficientes asociados a la paquimetría central se realizó la siguiente transformación $\text{Paquitrans} = (\text{Paquimetría central} - 400\mu\text{m})/10$. Consecuentemente la interpretación fue la siguiente:

-Intercept: la media de la variable dependiente correspondiente (HC y FRC) en V_0 cuando $\text{Paquitrans}=0$, es decir, un valor de paquimetría central de $400 \mu\text{m}$.

-Coeficiente de cada visita (V_{1d} , V_{1m} y V_{3m}): ganancia o pérdida de la variable dependiente en la visita correspondiente respecto de V_0 , cuando $\text{Paquitrans}=0$ ($400 \mu\text{m}$).

-Coeficiente de paquimetría: cambio promedio en la variable dependiente (HC y FRC) cuando aumentamos 1 unidad Paquitrans en V_0 . Es decir cuando aumentamos $10 \mu\text{m}$ la paquimetría a partir de $400 \mu\text{m}$.

-Coeficientes de la interacción (Paquimetría y V_{1d} , paquimetría y V_{1m} , y paquimetría y V_{3m}). Estos coeficientes nos indicaron las diferencias observables (incremento o reducción) en la variable dependiente (HC y FRC) cuando se comparaba cada visita con la inicial y se aumentaba 1 unidad la Paquitrans , es decir, se incrementaban $10 \mu\text{m}$ la paquimetría sobre $400 \mu\text{m}$.

Finalmente, con el objetivo de facilitar la interpretación clínica del modelo generado, se estimó (predicción clínica) el valor de la variable dependiente (HC y FRC) en función de cada tipo de paciente supuesto (distinto grado de edema corneal), de tal forma que se calcularon las variaciones esperables de HC y FRC para un valor de paquimetría mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil y finalmente, máximo en cada visita (Fox J y cols. 2003).

5.4.4 INFLUENCIA DEL EDEMA EN LA MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRA-OCULAR

Al igual que se realizó para las variables HC y FRC, se estudio la influencia del edema corneal en la medida de la PIO, en este caso obtenida con el sistema ORA y el sistema Canon FX-T (PIOaire). Por lo tanto, también se recogió información en las cuatro visitas: V0, V1d, V1m y V3m tras la realización de la cirugía de cataratas mediante facoemulsificación. Se evaluó el cambio que se observó en las tres variables: PIOcc, PIOg y PIOaire en todas las distintas visitas evaluando el efecto que tuvo la variable paquimetría central (edema corneal) recogida en esas mismas visitas. Se utilizó igualmente un modelo lineal de efectos mixtos (Bates D y cols. 2015) para tener en cuenta la dependencia entre mediciones obtenidas del mismo individuo. Como variables independientes en estos modelos se utilizó la paquimetría central especular (variable cuantitativa), y el tiempo (diferentes visitas), como variable cualitativa.

Se consideraron tanto los efectos principales como la interacción entre ellos, por lo que la interpretación fue la siguiente:

-Tiempo: estimación de los cambios que se observaron a lo largo del tiempo en la variable dependiente correspondiente, PIOcc, PIOg o PIOaire.

-Paquimetría central: estimación de los cambios en la variable dependiente correspondiente (PIOcc, PIOg o PIOaire) según los valores del edema corneal (paquimetría central).

-Tiempo y Paquimetría central: efecto del edema (paquimetría central) sobre la variable dependiente correspondiente (PIOcc, PIOg o PIOaire) en cada visita.

Para cuantificar los efectos se estimaron los coeficientes del modelo. Para facilitar la interpretación de los coeficientes asociados a la paquimetría central se realizó la siguiente transformación $Paquitrans=(Paquimetría\ central - 400\mu m)/10$. Consecuentemente la interpretación fue la siguiente:

-Coeficiente de cada visita (V1d, V1m y V3m): ganancia o pérdida de la variable dependiente en la visita correspondiente respecto de V0, cuando $Paquitrans=0$ (400 μm).

-Intercept: la media de la variable dependiente correspondiente (PIOcc, PIOg ó PIOaire) en V0 cuando $Paquitrans=0$, es decir, un valor de Paquimetría central de 400 μm .

-Coeficiente de paquimetría: cambio promedio en la variable dependiente (PIOcc, PIOg o PIOaire) cuando aumentamos 1 unidad $Paquitrans$ en V0. Es decir cuando aumentamos 10 μm la paquimetría a partir de 400 μm .

-Coeficientes de la interacción (Paquimetría y V1d, paquimetría y V1m, y paquimetría y V3m). Estos coeficientes nos indicaron las diferencias observables (incremento o reducción) en la variable dependiente (PIOcc, PIOg o PIOaire) cuando se comparaba cada visita con la inicial y se aumentaba 1 unidad la Paqui_{trans}, es decir, se incrementaban 10 μm la paquimetría sobre 400 μm .

Finalmente, con el objetivo de facilitar la interpretación clínica del modelo creado, se estimó (predicción clínica) el valor de la variable dependiente (PIOcc, PIOg o PIOaire) en función de cada tipo de paciente supuesto (distinto grado de edema corneal), de tal forma que se calcularon las variaciones esperables de PIOcc, PIOg y PIOaire para un valor de paquimetría mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil y finalmente, máximo en cada visita (Fox J y cols. 2003).

5.4.5. ACUERDO ENTRE LAS MEDICIONES DE PAQUIMETRÍA CENTRAL

Como se ha indicado anteriormente, se evaluó el grosor corneal central en cada una de las cuatro visitas utilizando dos sistemas distintos, uno de no contacto basado en la tecnología de microscopía especular (Topcon SP-3000P) y otro de contacto basado en la ultrasonografía convencional (ORA). Como primer paso para evaluar el acuerdo siguiendo la metodología Bland y Altman, se comprobó la hipótesis de que las diferencias entre mediciones poseían una distribución normal. Para ello se utilizó el contraste de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Además se evaluó el sesgo entre mediciones utilizando

el contraste t-Student para muestras pareadas y la relación lineal entre la diferencia y la media de las paquimetrías centrales a partir del coeficiente de correlación de Pearson.

Con el objetivo de evaluar el acuerdo entre la paquimetría central obtenida con ambos sistemas se aplicó el análisis Bland & Altman. Este análisis estadístico permite representar gráficamente las diferencias entre las dos mediciones de la paquimetría frente a su media. Si la variabilidad de las diferencias es uniforme a lo largo de todo el rango de posibles medidas y no existe una relación entre la diferencia y la media, es posible cuantificar la concordancia entre paquimetrías estimando los límites de acuerdo (LoA). Los LoA nos ofrecen el rango dentro del cual se espera que estén el 95% de los errores de medición (diferencia entre medidas de paquimetría). Los LoA se definieron como la media de la diferencia de las mediciones paquimétricas con ambos sistemas ± 1.96 veces la desviación estándar (DE) de la diferencia entre las medias paquimétricas, donde el LoA superior es la media + 1.96 DE y el LoA inferior la media - 1.96 DE. La amplitud de los LoA es la suma de ambos LoA (Bland JM y Altman DG 1986). La decisión sobre qué es un acuerdo aceptable es exclusivamente clínica. Cuanto menor sea la amplitud de los LoA, mayor acuerdo entre sistemas paquimétricos existirá.

5.4.6. ACUERDO ENTRE LAS MEDICIONES DE PRESIÓN INTRAOCULAR

Como primer paso para evaluar el acuerdo, se considero la variable PIOcc como la medida de referencia de tal forma que los valores PIOg y PIOaire se compararon con dicha medida, aunque para completar el análisis PIOg y PIOaire también se compararon entre ellas mismas. Posteriormente, se comprobó la hipótesis de que las diferencias entre mediciones poseían una distribución normal. Para ello se utilizó el contraste de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Además se evaluó el sesgo entre mediciones utilizando el contraste t-Student para muestras pareadas y la relación lineal entre la diferencia y la media de los valores de PIO a partir del coeficiente de correlación de Pearson.

Con el objetivo de evaluar el acuerdo entre la PIOcc y PIOg, y entre PIOcc y PIOaire se aplicó el análisis Bland & Altman. Este análisis estadístico permite representar gráficamente las diferencias entre las dos mediciones de la paquimetría frente a su media. Posteriormente se calcularon los LoAs una vez comprobada que la variabilidad de las diferencias fue uniforme a lo largo de todo el rango de posibles medidas y no existía una relación entre la diferencia y la media. Los LA se definieron como la media de la diferencia de los ambos valores de PIO ± 1.96 veces la desviación estándar (DE) de la diferencia.

6. RESULTADOS ESTADÍSTICOS

6.1. DESCRIPTIVOS

6.1.1. EDAD Y SEXO DE LA MUESTRA

El estudio comprendió un total de 118 ojos en 118 pacientes (grupo inicial de 125 ojos en 125 pacientes, y 7 de ellos fueron pérdidas, dado que no completaron el estudio).

La edad media de la muestra fue de 73,99 +/- 10,10 años (47-92) (IC 95%: 72,2-75,78) con una mediana de 76 años. El grupo mayoritario estaba formado por sujetos en la década de los 70 años seguidos del grupo de octogenarios. La edad media del grupo de los hombres se situó en 72,61 +/- 10,62 años (47-88) (IC 95%: 69,84-75,38) y en el grupo de las mujeres en 75,23 +/- 9,53 años (56-92) (IC 95%: 72,88-77,57). No se detectan diferencias estadísticamente significativas en la distribución etaria entre sexos ($p= 0.23$).

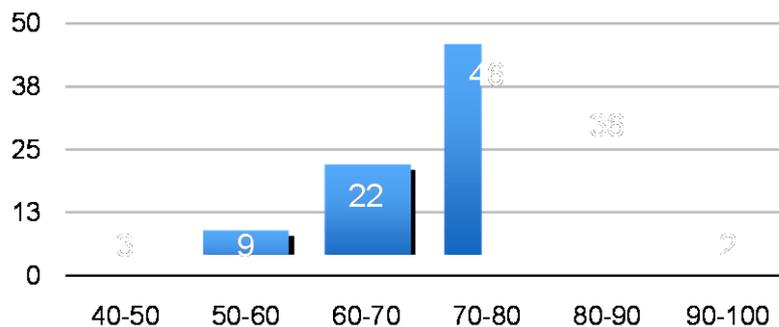


Figura 11 . Distribución de la muestra por grupos de edad (nº de casos)

6.1.2 TIPOLOGÍA DE CATARATA

Los tipos predominantes de catarata en la muestra según la clasificación LOCS III correspondieron con cataratas corticales grado 2 y 3, y nucleares grado 2 y 3, según se puede apreciar en la figura nº 14. La cirugía se realizó en 60 ojos derechos y 65 ojos izquierdos.

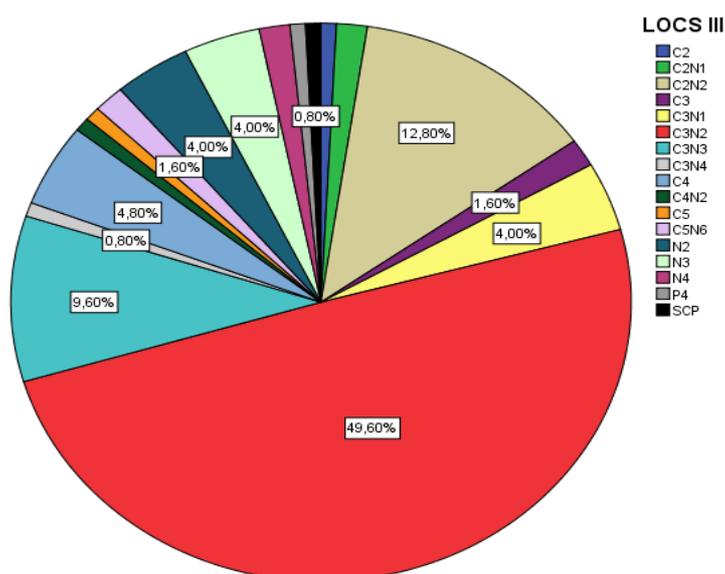
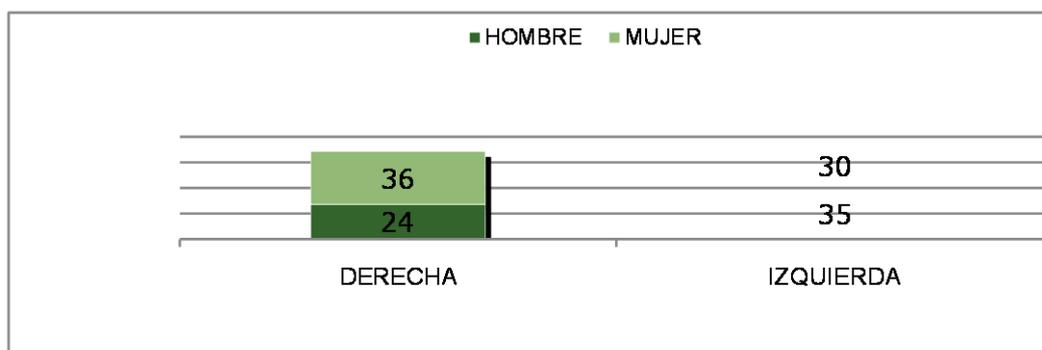


Figura 12. Distribución de la muestra según tipo de cataratas (LOCS III)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,17$) en la lateralidad de la catarata por sexos en la muestra.

Figura 13. Distribución de cataratas de la muestra según sexo y lateralidad (nº casos)



6.1.3. AGUDEZA VISUAL Y REFRACCIÓN MUESTRA

Los valores de AV, refracción esférica y cilíndrica de la muestra se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 2. Evolución de la agudeza visual (LogMAR) y refracción en la muestra.

VISITA	AGUDEZA VISUAL (log MAR)		REFRACCIÓN ESFÉRICA (dioptrías)		REFRACCIÓN CILÍNDRICA (dioptrías)	
	MEDIA +/- DE	RANGO	MEDIA +/- DE	RANGO	MEDIA +/- DE	RANGO
PREVIA	0.75 +/-0.44	0.2 – 2.0	-1,96 +/-4,44	-22,00, +2,75	-1,41 +/-1,12	-5,75, 0,00
DÍA 1	0.37 +/-0.3	0.0 – 2.0	0,53 +/- 0,75	-1,75,+2,50	-1,38 +/- 0,95	-4,50, 0,00
MES 1	0.14 +/-0.14	0.0 – 0.7	0,45 +/-0,69	-1,50,+2,50	-1,14 +/-0,85	-4,00, 0,00
MES 3	0.09 +/-0.1	0.0 – 0.4	0,42 +/-0,74	-1,75, +3,00	-1,17 +/- 0,98	-4,75, 0,00

DE: desviación estándar

6.1.4. LONGITUD ANTEROPOSTERIOR OCULAR

La longitud anteroposterior media del globo ocular de la muestra se situó en 23,86 mm +/- 1,65 mm (20,26-31,49) (IC 95%: 23,56-24,15) sin encontrarse diferencias significativas entre sexos ($p = 0,53$) o según el tipo de catarata.

6.1.5 CIRUGÍA INTRAOCULAR

El 100% de los pacientes de la muestra fueron intervenidos con técnica de facoemulsificación con un equipo similar y el mismo cirujano. Se procedió a realizar implante de LIO esférica SN60WF (Alcon) de semejantes características en todos los sujetos de la muestra en el interior del saco capsular en todos y cada uno de dichos sujetos.

El viscoelástico empleado correspondió al modelo Biolon (hialuronato sódico al 1%, Biolon, Bio-Technology General Ltd., Kiryat Malachi, Israel) en el 96,8 % de la muestra y tan sólo en el 3,2 % se empleó una sustancia distinta, Healon (hialuronato sódico 1%, AMO, Uppsala, Sweden).

6.1.5.1. TIEMPOS QUIRÚRGICOS:

El tiempo medio de ultrasonidos empleado en conjunto para la extracción de los distintos tipos de cataratas de la muestra fue de 77,82 +/- 38,74 (IC 95%: 70,93-84,7) (Rango: 6,07-212,08) segundos. No se encontraron diferencias significativas entre sexos (0,79).

El tiempo medio efectivo de facoemulsificación empleado en conjunto para la extracción de los distintos tipos de cataratas de la muestra fue de 1,00 +/- 3,82 (0,00-25,00) (IC 95%:0,32-1,68) segundos. No se encontraron diferencias significativas entre sexos (0,48).

6.1.5.2. POTENCIA DE LA LENTE INTRAOCULAR

El valor medio de la potencia de la LIO empleada tras la extracción de cataratas en la muestra se sitúa en +20,1 +/- 4,39 D esféricas con un rango de potencias que osciló entre -3.00 y +27.00 D (IC 95 %: 19,32-20,88).

6.2 EVOLUCIÓN DE VARIABLES EN EL TIEMPO

6.2.1 PAQUIMETRÍA DE NO CONTACTO

El aumento medio del espesor corneal registrado con la paquimetría de no contacto fue del 10,7% en el primer día postoperatorio y se redujo a -0,24 % a los 30 días y -0,63% a los 90 días respectivamente. Se observó por tanto un edema corneal en el primer día tras la cirugía de cataratas con facoemulsificación que posteriormente se recuperó a valores preoperatorios a partir de los 30 días.

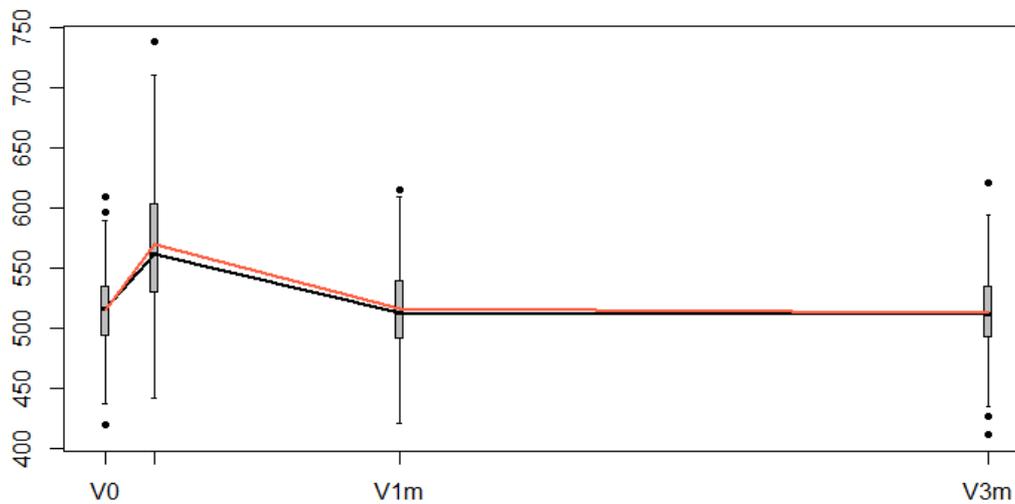


Figura 14. Evolución de la paquimetría de no contacto según el modelo (micras)

-línea negra: mediana

-línea roja: media

-V0: visita previa o preoperatorio de facoemulsificación

-V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación

-V3m: visita en tercer me tras facoemusificación

Según el modelo creado existirían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre la visita del primer día tras la cirugía de cataratas y el resto de visitas postoperatorias. En el primer día, la paquimetría de no contacto sería significativamente mayor, aproximadamente 54 micras respecto del valor preoperatorio ($p < 0,0001$) y el primer mes ($p < 0,0001$) y 57 micras respecto del valor medido a los tres meses ($p < 0,0001$) tras la cirugía.

Tabla 3. Diferencias de medias en la evolución en el tiempo de la paquimetría de no contacto según el modelo creado.

Efecto	Nivel Tiempo (I)	Nivel Tiempo (II)	Diferencia (I) – (II)	Error estándar	IC 95% diferencia		p-valor
					Inferior	Superior	
TIEMPO	PREVIA	V1d	-54.51	2.98	-60.376	-48.653	<0.0001
		V1m	-0.56	2.98	-6.423	5.3	0.8505
		V3m	2.93	2.98	-2.928	8.795	0.3256
	DÍA 1	V1m	53.95	2.98	48.091	59.814	<0.0001
		V3m	57.45	2.98	51.586	63.309	<0.0001
	MES 1	V3m	3.5	2.98	-2.366	9.357	0.2416

6.2.2. PAQUIMETRÍA DE CONTACTO

El aumento medio del espesor corneal registrado con la paquimetría de contacto o analizador de respuesta ocular fue del 11,24 % en el primer día postoperatorio y se redujo al 1,01% a los 30 días y 0,46% a los 90 días, respectivamente.

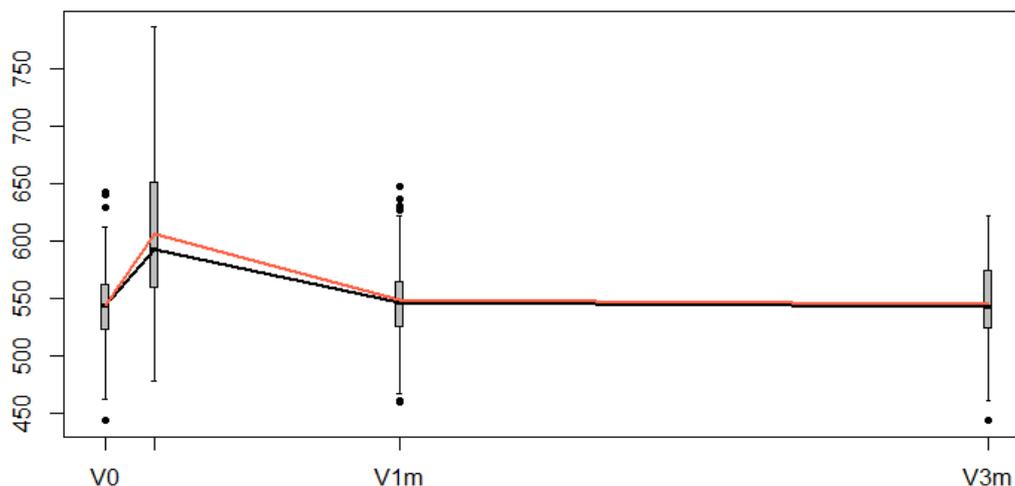


Figura 15. Evolución paquimetría de contacto (ORA) según el modelo creado (micras)

-línea negra: mediana

-línea roja: medias

-V0: visita previa o preoperatorio de facoemulsificación

-V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación

-V3m: visita en tercer mes tras facoemulsificación

Al igual que el modelo predijo para la paquimetría especular, existirían diferencias estadísticamente significativas entre la visita del primer día tras la cirugía de cataratas y el resto ($p < 0.0001$). En el primer día la paquimetría de contacto sería significativamente mayor, aproximadamente 62 micras respecto del valor preoperatorio, 58 micras respecto del valor en el primer mes ($p < 0,0001$) y 61 micras respecto a los tres meses ($p < 0,0001$) tras la cirugía.

Tabla 4. Diferencias de medias en la evolución en el tiempo de la paquimetría de contacto según el modelo creado.

Efecto	Nivel Tiempo (I)	Nivel Tiempo (II)	Diferencia (I) – (II)	Error estándar	IC 95% diferencia		p-valor
					Inferior	Superior	
TIEMPO	PREVIA	DIA 1	-62.38	3.69	-69.635	-55.131	<0.0001
		MES 1	-4.6	3.69	-11.85	2.654	0.2132
		MES 3	-1.27	3.69	-8.523	5.981	0.7305
	DÍA 1	MES 1	57.78	3.69	50.533	65.037	<0.0001
		MES 3	61.11	3.69	53.86	68.364	<0.0001
	MES 1	MES 3	3.33	3.69	-3.925	10.579	0.3674

6.2.3 ENDOTELIO CORNEAL

TAMAÑO MÍNIMO CÉLULA ENDOTELIAL

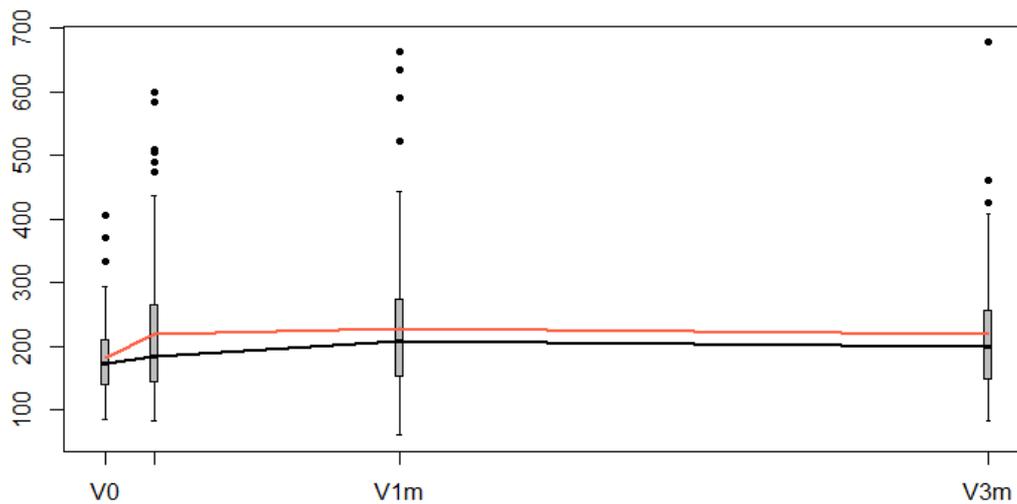


Figura 16. Evolución del tamaño mínimo célula endotelial según el modelo (micras cuadradas)

-línea roja: medias

-línea negra: medianas

-V0: visita previa o preoperatorio de facoemulsificación

-V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación

-V3m: visita en tercer me tras facoemusificación

Según el modelo creado, existirían diferencias estadísticamente significativas entre el valor del preoperatorio y el resto ($p \leq 0.0002$). Así, el tamaño mínimo del endotelio sería significativamente mayor al primer día, aproximadamente 39 micras respecto del valor preoperatorio ($p = 0,0002$), 47

micras respecto del primer mes ($p < 0,0001$) y 38 micras a los tres meses ($p = 0,0003$).

Tabla 5. Diferencias de medias en la evolución en el tiempo del tamaño mínimo de la célula endotelial según el modelo creado.

Efecto	Nivel Tiempo (I)	Nivel Tiempo (II)	Diferencia (I) – (II)	IC 95% diferencia		p-valor
				Inferior	Superior	
TIEMPO	PREVIA	DÍA 1	-38.47	-58.74	-18.197	<i>0.0002</i>
		MES 1	-46.98	-67.253	-26.711	<i><0.0001</i>
		MES 3	-37.71	-57.983	-17.44	<i>0.0003</i>
	DÍA 1	MES 1	-8.51	-28.785	11.758	0.4093
		MES 3	0.76	-19.515	21.028	0.9415
	MES 1	MES 3	9.27	-11.001	29.542	0.369

TAMAÑO MÁXIMO CÉLULA ENDOTELIAL

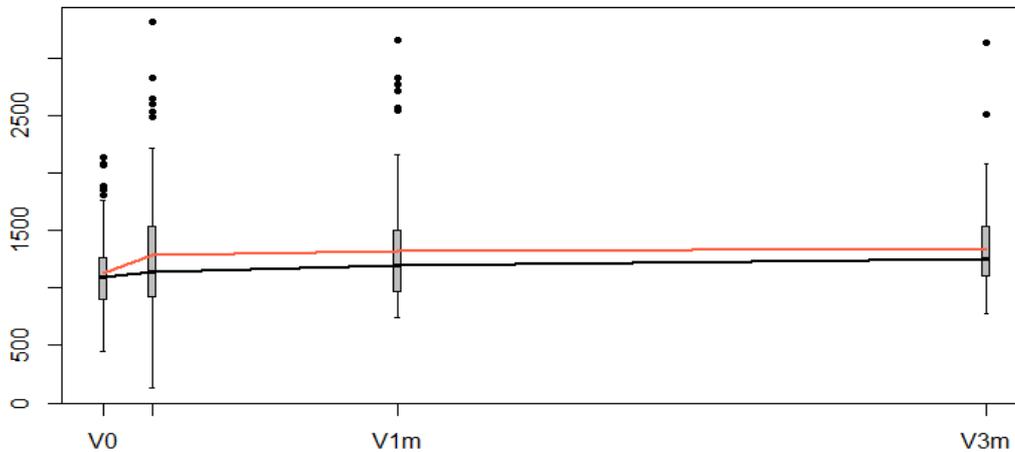


Figura 17. Evolución del tamaño máximo de la célula endotelial según el modelo (micras cuadradas)

-línea roja: medias

-línea negra: medianas

-V0: visita previa o preoperatorio de facoemulsificación

-V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación

-V3m: visita en tercer me tras facoemusificación

En base al modelo creado, existirían diferencias estadísticamente significativas entre valor del preoperatorio y el resto de visitas ($p \leq 0.0004$). Así, el tamaño máximo del endotelio sería significativamente mayor un día después de la cirugía, aproximadamente 163 unidades respecto del valor preoperatorio ($p = 0,0005$), 197 unidades al primer mes ($p < 0,0001$) y 220 unidades a los tres meses ($p < 0,0001$).

Tabla 6. Diferencias de medias en la evolución en el tiempo del tamaño máximo de la célula endotelial según el modelo.

Efecto	Nivel Tiempo (I)	Nivel Tiempo (II)	Diferencia (I) – (II)	IC 95% diferencia		p-valor
				Inferior	Superior	
TIEMPO	PREVIA	DÍA 1	-163.36	-254.71	-72.01	<i>0.0005</i>
		MES 1	-197.39	-288.737	-106.037	<i><0.0001</i>
		MES 3	-220.1	-311.449	-128.749	<i><0.0001</i>
	DÍA 1	MES 1	-34.03	-125.377	57.323	0.4642
		MES 3	-56.74	-148.089	34.611	0.2226
	MES 1	MES 3	-22.71	-114.062	68.638	0.6251

TAMAÑO MEDIO CÉLULA ENDOTELIAL

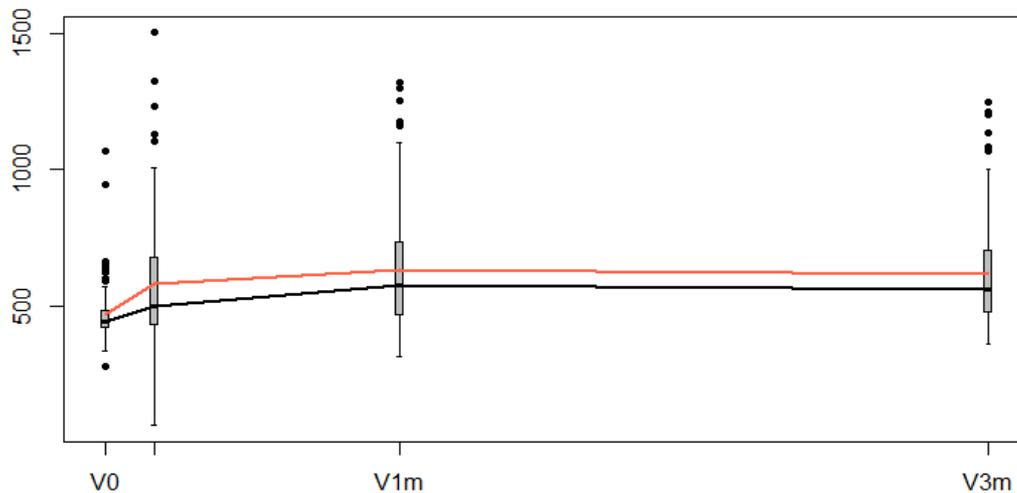


Figura 18. Evolución del tamaño medio de la célula endotelial según el modelo creado (micras cuadradas)

-línea roja: medias

-línea negra: medianas

-V0: visita previa o preoperatorio de facoemulsificación

-V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación

-V3m: visita en tercer me tras facoemusificación

Según el modelo creado, existirían diferencias estadísticamente significativas entre el valor del preoperatorio y el resto de visitas ($p < 0,0001$). Así, el tamaño medio del endotelio sería significativamente ($p < 0,0001$) mayor un día después de la cirugía, aproximadamente 117 micras; 167 micras al primer mes ($p < 0,0001$) y 149 a los tres meses ($p < 0,0001$). Además también serían

significativas las diferencias del primer día respecto al mes y tres meses ($p \leq 0.036$), con mayor tamaño medio del endotelio en el primer día, 50 micras respecto del primer mes ($p=0,001$) y 32 respecto del tercer mes ($p= 0,03$).

Tabla 7. Diferencias de medias en la evolución en el tiempo del tamaño medio de la célula endotelial según el modelo creado.

Efecto	Nivel Tiempo (I)	Nivel Tiempo (II)	Diferencia (I) – (II)	IC 95% diferencia		p-valor
				Inferior	Superior	
TIEMPO	PREVIA	DÍA 1	-117.1	-147.08	-87.12	<0.0001
		MES 1	-167.27	-197.252	-137.293	<0.0001
		MES 3	-149.1	-179.08	-119.12	<0.0001
	DÍA 1	MES 1	-50.17	-80.152	-20.193	0.0011
		MES 3	-32	-61.98	-2.02	0.0365
	MES 1	MES 3	18.17	-11.807	48.152	0.2339

DENSIDAD DEL ENDOTELIO

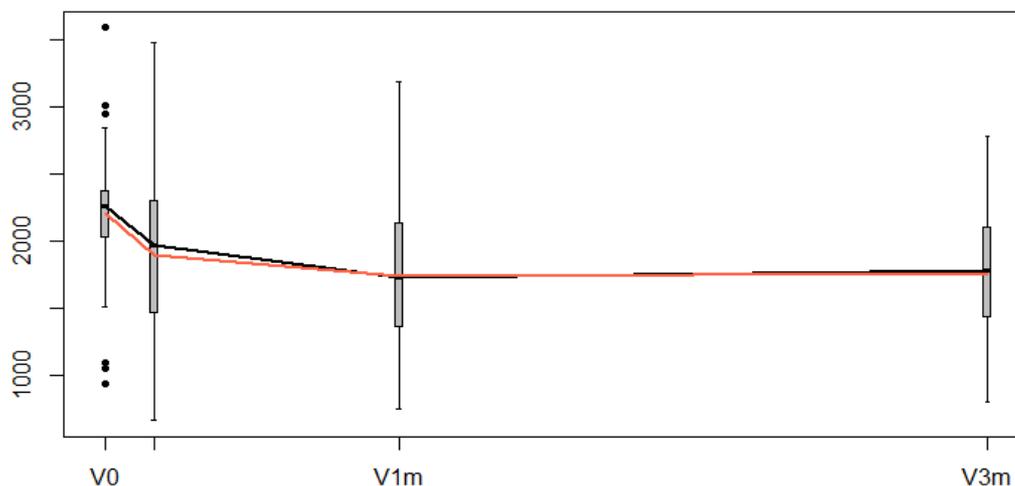


Figura 19. Evolución de la densidad de células endoteliales según el modelo creado (células /milímetro cuadrado)

-línea roja: medias

-línea negra: medianas

-V0: visita previa o preoperatorio de facoemulsificación

-V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación

-V3m: visita en tercer me tras facoemusificación

Seguindo la predicción del modelo, existirían diferencias estadística-mente significativas entre el valor del preoperatorio y el resto de visitas ($p < 0,0001$). Así, la densidad del endotelio al primer día sería menor, aproximadamente 309 unidades respecto del valor preoperatorio ($p < 0,0001$), 465 unidades al primer mes ($p < 0,0001$) y 452 al tercer mes ($p < 0,0001$). Además, también serían significativas ($p \leq 0,0001$). las diferencias del primer día

respecto al mes y tres meses, con mayor densidad del endotelio en el primer día, 156 unidades respecto del primer mes ($p < 0,0001$) y 144 respecto del tercer mes ($p = 0,0001$).

Tabla 8. Diferencias de medias en la evolución en el tiempo del tamaño máximo de la densidad endotelial según el modelo creado.

Efecto	Nivel Tiempo (I)	Nivel Tiempo (II)	Diferencia (I) – (II)	IC 95% diferencia		p-valor
				Inferior	Superior	
TIEMPO	PREVIA	DÍA 1	308.53	236.939	380.124	<i><0.0001</i>
		MES 1	464.72	393.128	536.313	<i><0.0001</i>
		MES 3	452.14	380.543	523.728	<i><0.0001</i>
	DÍA 1	MES 1	156.19	84.597	227.782	<i><0.0001</i>
		MES 3	143.6	72.011	215.196	<i>0.0001</i>
	MES 1	MES 3	-12.59	-84.178	59.007	0.7297

HEXAGONALIDAD DEL ENDOTELIO

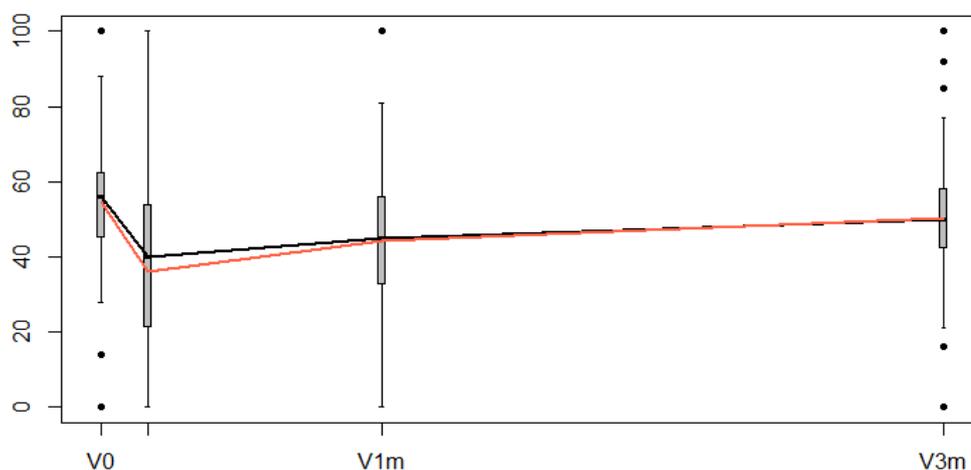


Figura 20. Evolución del porcentaje de hexagonalidad del endotelio según el modelo creado

-línea roja: medias

-línea negra: medianas

-V0: visita previa o preoperatorio de facoemulsificación

-V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación

-V3m: visita en tercer me tras facoemusificación

En base al modelo, existirían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) en el valor de la hexagonalidad en el preoperatorio respecto del primer día y primer mes. En el preoperatorio la hexagonalidad del endotelio sería significativamente mayor, aproximadamente un 18% respecto del primer día ($p < 0,0001$) y un 10% respecto del primer mes ($p < 0,0001$). Además también serían significativas las diferencias del primer día respecto del primer y tercer

mes, con mayor hexagonalidad del endotelio al mes, un 8% ($p=0,0005$) y al tercer mes, un 14% ($p<0,0001$). Por último, la diferencia entre el primer y tercer mes también resultaría estadísticamente significativa, con mayor hexagonalidad del endotelio en el tercer mes, aproximadamente un 6 % ($p=0,01$). Finalmente, no existirían diferencias significativas ($p=0.066$) en hexagonalidad entre el preoperatorio y postoperatorio, según el modelo.

Tabla 9. Diferencias de medias en la evolución en el tiempo de la hexagonalidad del endotelio según el modelo.

Efecto	Nivel Tiempo (I)	Nivel Tiempo (II)	Diferencia (I) – (II)	IC 95% diferencia		p-valor
				Inferior	Superior	
TIEMPO	PREVIA	DÍA 1	18.24	13.698	22.789	<i><0.0001</i>
		MES 1	10.15	5.608	14.699	<i><0.0001</i>
		MES 3	4.25	-0.293	8.798	<i>0.0666</i>
	DÍA 1	MES 1	-8.09	-12.636	-3.545	<i>0.0005</i>
		MES 3	-13.99	-18.536	-9.445	<i><0.0001</i>
	MES 1	MES 3	-5.9	-10.446	-1.355	<i>0.0111</i>

COEFICIENTE DE VARIACIÓN DEL ENDOTELIO

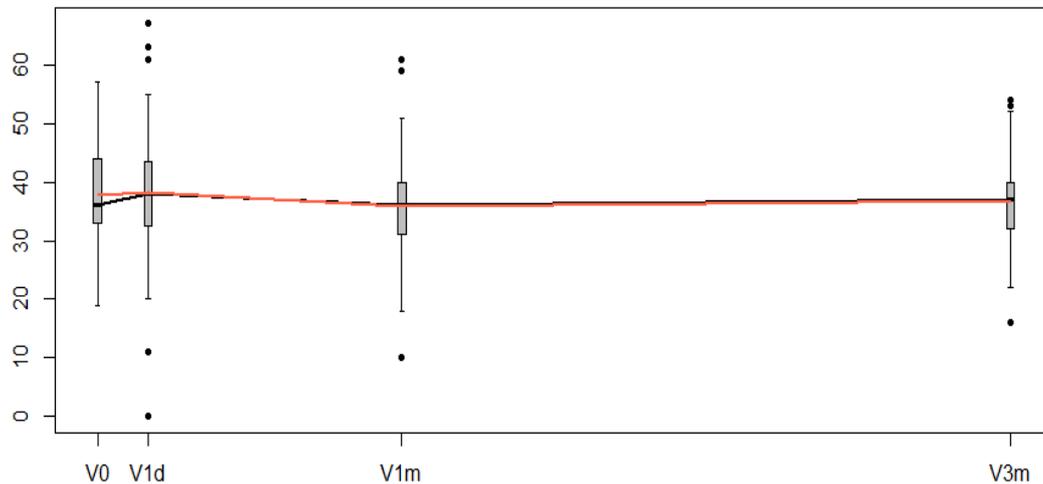


Figura 21 . Evolución del coeficiente de variación del endotelio según el modelo

-línea roja: medias

-línea negra: medianas

-V0: visita previa o preoperatorio de facoemulsificación

-V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación

-V3m: visita en tercer me tras facoemusificación

Se deben esperar según el modelo, diferencias significativas ($p= 0.039$) entre los valores preoperatorios del CV y los que se obtengan en el primer mes, siendo la diferencia media de incremento de CV de 1.92%. Igualmente, el modelo predijo una diferencia significativa ($p= 0.01$) entre los valores de CV al día de la cirugía y al mes de la misma, con una diferencia esperable del 2.38%.

Tabla 10. Diferencias de medias en la evolución en el tiempo del coeficiente de variación del endotelio según el modelo.

Efecto	Nivel Tiempo (I)	Nivel Tiempo (II)	Diferencias (I) – (II)	IC 95% diferencia		p-valor
				Inferior	Superior	
TIEMPO	PREVIA	DÍA 1	-0.46	-2.282	1.363	0.6203
		MES 1	1.92	0.096	3.741	0.0391
		MES 3	0.9	-0.922	2.723	0.3316
	DÍA 1	MES 1	2.38	0.556	4.201	0.0107
		MES 3	1.36	-0.462	3.183	0.143
	MES 1	MES 3	-1.02	-2.84	0.804	0.2726

IC: intervalo de confianza

6.3 INFLUENCIA DEL EDEMA CORNEAL EN LA BIOMECÁNICA CORNEAL.

6.3.1. VARIABLE DEPENDIENTE: HC

Las magnitudes de las variables HC en las 4 visitas se detallan a continuación (tabla 11).

Tabla 11. Evolución de la HC en la muestra: valores descriptivos.

VARIABLE	TIEMPO	MEDIA	DT	IC 95% para la media		MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
				Inferior	Superior			
HC (mm Hg)	PREVIA	9.36	1.65	9.04	9.69	9.2	4.8	15.4
	DÍA 1	8.18	1.63	7.86	8.5	8.2	3.2	12.8
	MES 1	8.85	1.44	8.56	9.13	8.8	5.9	13.4
	MES 3	9.73	1.55	9.42	10.03	9.6	6.3	14.9

DT: desviación típica

IC: intervalo de confianza

El análisis de efectos fijos demostró que solo el efecto de la variable paquimetría central era significativo ($p= 0.0004$) para la HC, quedándose al límite de la significación ($p= 0.055$) la interacción tiempo y paquimetría central. Tanto la densidad endotelial ($p=0.76$), como la hexagonalidad ($p=0.77$) y el coeficiente de variación ($p=0.56$) no provocaban ningún tipo de efecto en la variable HC

Respecto del modelo creado, la media de HC en V0 para un valor de edema cornea de 400 micras se estimó en 8.05mm Hg como se observa en la tabla nº 12 . El modelo creado mostro que no existía variación significativa ($p=0.40$) de la HC al día de la cirugía, ni al mes ($p=0.70$) ni a los 3 meses ($p=0.31$) manteniendo constante la paquimetría. Sin embargo, un incremento de paquimetría debido al edema corneal produce un descenso significativo ($p=0.0028$) de HC de 0.08 mmHg por cada 10 micras de incremento paquimétrico en el primer día tras la facoemulsificación. Igualmente, en la visita preoperatoria (ausencia de edema) si que se observó que por cada 10 micras de aumento de la paquimetría existe un aumento significativo de 0.11 mmHg del valor de HC.

Tabla 12. Estimación de la histéresis corneal a partir del modelo de efectos lineales mixtos.

PARÁMETRO	ESTIMACIÓN CH (mm Hg)	ERROR ESTÁNDAR	IC 95% para la estimación		p-valor
			Inferior	Superior	
(Intercept)	8.05	0.46	7.135	8.955	<0.0001
DÍA 1	-0.41	0.49	-1.362	0.55	0.4049
MES 1	-0.18	0.48	-1.117	0.756	0.7058
MES 3	0.5	0.49	-0.466	1.464	0.311
PC	0.11	0.04	0.039	0.189	0.0028
V1d *PC	-0.08	0.04	-0.154	-0.01	0.0257
V1m *PC	-0.03	0.04	-0.107	0.048	0.4537
V3m * PC	-0.01	0.04	-0.09	0.072	0.8236

PC: paquimetría central

IC: intervalo de confianza

El modelo predictivo clínico de las variaciones esperables de la HC en diversos pacientes en función del valor paquimétrico central inicial se observa en la tabla 13.

Tabla 13. Estimación de HC en función de la paquimetría central (PC) a partir del modelo de la muestra.

	PREVIA	DÍA 1	MES 1	MES 3
PC_{min}	419	442	421	411
CH_{pred}	8.99	8.5	8.77	9.39
PC_{Q1}	493.5	530	492.5	493
CH_{pred}	9.57	8.51	9.1	9.98
PC_{mediana}	517	562	513	511
CH_{pred}	11.03	9.8	10.47	11.36
PC_{Q3}	536	605.5	541	535
CH_{pred}	9.46	8.16	8.92	9.82
PC_{max}	609	738	615	621
CH_{pred}	9.93	8.22	9.19	10.37

-PC: paquimetría central

-HC: histéresis corneal

-min: mínima

-max:máximo

-pred: valor estimado

-Q1: primer cuartil

-Q3: tercer cuartil

6.3.2.VARIABLE DEPENDIENTE: FRC

Las magnitudes de la variable FRC en las 4 visitas se detallan a continuación (tabla 14).

Tabla 14. Evolución de la FRC en la muestra: valores descriptivos.

	TIEMPO	MEDIA	DT	IC 95% para la media		MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
				Inferior	Superior			
CRF	PREVIA	10.22	1.74	9.88	10.56	10.1	6	15.2
	DÍA 1	10.06	2.03	9.66	10.46	9.8	6.5	15.9
	MES 1	9.12	1.49	8.83	9.41	9.2	5.7	13.7
	MES 3	9.24	1.69	8.91	9.57	9.1	4.7	14.5

DT: desviación típica

IC: intervalo de confianza

El análisis de efectos fijos demostró que tanto el efecto de la variable paquimetría central como el tiempo eran significativos ($p=0.0006$ y $p=0.006$, respectivamente) para la FRC. De nuevo, tanto la densidad endotelial ($p=0.62$), como la hexagonalidad ($p=0.80$) y el coeficiente de variación ($p=0.70$) no provocaban ningún tipo de efecto en la variable FRC.

Una vez creado el modelo, se observó que la media de CRF para una paquimetría de 400 micras fue de 9.23 mmHg como se observa en la tabla nº 15. A igual valor paquimétrico, según el modelo no existió variación de CFR en

condiciones de edema corneal, sin embargo tras el mes y tres meses de la cirugía, una vez resuelto el edema, el valor de FRC se redujo estadísticamente de media 1.05 ($p=0.04$) y 1.40 ($p=0.008$) mmHg, respectivamente. Sin embargo, el modelo no estima la posibilidad de cambio de CFR con una variación de paquimetría por edema corneal ($p=0.30$). Por otra parte, existió una relación directa entre el valor de paquimetría y CFR en ausencia de edema de tal forma que por a cada 10 micras de incremento de la paquimetría existe un incremento de 0.09 mmHg de FRC (tabla 15).

Tabla 15. Estimación de FRC a partir del modelo de la muestra.

PARÁMETRO	ESTIMACIÓN FRC (mm Hg)	ERROR ESTÁNDAR	IC 95% para la estimación		p-valor
			Inferior	Superior	
(Intercept)	9.23	0.51	8.231	10.224	<0.0001
DÍA 1	0.07	0.53	-0.971	1.103	0.9011
MES 1	-1.05	0.52	-2.066	-0.035	0.0426
MES 3	-1.4	0.53	-2.451	-0.358	0.0085
PC	0.09	0.04	0.004	0.168	0.0389
V1d * PC	-0.04	0.04	-0.12	0.037	0.3048
V1m *PC	0	0.04	-0.089	0.079	0.9085
V3m *PC	0.04	0.04	-0.048	0.127	0.3764

PC: paquimetría central

IC: intervalo de confianza

FRC: factor de resistencia corneal

El modelo predictivo clínico de las variaciones esperables de FRC en diversos pacientes en función del valor paquimétrico central inicial se observa en la tabla nº 16.

Tabla 16. Estimación de FRC en función de la paquimetría central (PC) a partir del modelo de la muestra.

	PREVIA	DÍA 1	MES 1	MES 3
PC_{min}	419	442	421	411
FRC_{pred}	8.84	8.94	7.8	7.41
PC_{Q1}	493.5	530	492.5	493
FRC_{pred}	10.28	10.13	9.18	9.24
PC_{mediana}	517	562	513	511
FRC_{pred}	13.14	12.93	12	12.12
PC_{Q3}	536	605.5	541	535
FRC_{pred}	10.57	10.39	9.5	9.69
PC_{max}	609	738	615	621
FRC_{pred}	10.96	10.75	9.86	10.54

-PC: paquimetría central

-FRC: factor de resistencia corneal

-min: mínimo

-max:máximo

-pred: valor estimado

-Q1:primer cuartil

-Q3:tercer cuartil

6.4. INFLUENCIA DEL EDEMA CORNEAL SOBRE LAS MEDIDAS DE LA PRESIÓN OCULAR

6.4.1 PRESIÓN GOLDMANN CORRELACIONADA (ORA)

Las magnitudes de la variable PIOg en las 4 visitas se detallan a continuación (tabla 17).

Tabla 17. Evolución de la presión intraocular Goldman correlacionada (mm Hg) (ORA) en la muestra.

VARIABLE	TIEMPO	MEDIA	DT	IC 95% para la media		MEDIANA
				Inferior	Superior	
PRESIÓN OCULAR GOLDMANN CORRELACIONADA	PREVIA	17.84	4.72	16.92	18.76	17.55
	DÍA 1	21.08	7.8	19.56	22.59	20
	MES 1	15.73	3.38	15.07	16.39	15.4
	MES 3	13.55	3.45	12.88	14.22	13.35

DT: desviación típica

IC: intervalo de confianza

La media de PIOg que estimó el modelo para una paquimetría de 400 micras fue de 17.29 mmHg como se observa en la tabla nº 18. A igual valor paquimétrico, según el modelo no existió variación de PIOg en condiciones de edema corneal al día de la cirugía ($p=0.19$), ni al mes ($p=0.16$) una vez reverti-

do clínicamente el edema corneal; sin embargo, tras tres meses de la cirugía, existió una reducción de la PIOg de 5.89 mmHg ($p=0.003$). La paquimetría central no influenció la medida de la PIOg ($p=0.73$), independientemente de la visita postoperatoria, por lo que el grado de edema corneal no afectó al valor de PIOg.

Tabla 18. Estimación de la PIOg (mm Hg) a partir del modelo muestral según la paquimetría central (PC).

PARÁMETRO	ESTIMACIÓN	ERROR ESTÁNDAR	IC 95% para la estimación		p-valor
			Inferior	Superior	
(Intercept)	17.29	1.72	13.912	20.664	<0.0001
DÍA 1	2.52	1.97	-1.331	6.38	0.1993
MES 1	-2.71	1.94	-6.503	1.09	0.1623
MES 3	-5.89	2	-9.803	-1.971	0.0032
PC	0.05	0.14	-0.232	0.328	0.7372
V1d * PC	0.03	0.15	-0.261	0.314	0.8572
V1m * PC	0.05	0.16	-0.263	0.365	0.7505
V3m * PC	0.14	0.17	-0.186	0.472	0.3953

-PC: paquimetría central

-IC: intervalo de confianza

-V1d: visita primer día tras facoemulsificación

-V1m: visita primer mes tras facoemulsificación

-V3m: visita tercer mes tras facoemulsificación

El modelo predictivo clínico de las variaciones esperables de la PIOg en diversos pacientes en función del valor paquimétrico central inicial se observa en la tabla 19.

Tabla 19. Predicciones de la PIO g (mm Hg) según la paquimetría central (PC) a partir del modelo muestra.

	PREVIA	DÍA 1	MES 1	MES 3
PC_{min}	419	442	421	411
Gold_{pred}	14.01	16.76	11.42	8.25
PC_{Q1}	493.75	530	492.75	493
Gold_{pred}	17.24	20.28	15	12.68
PC_{mediana}	516.5	561.5	513	511
Gold_{pred}	20.9	24.07	18.75	16.57
PC_{Q3}	535.5	604.75	540.5	535
Gold_{pred}	18.48	21.87	16.51	14.51
PC_{max}	609	738	615	621
Gold_{pred}	19.35	23.38	17.76	16.67

-PC: paquimetría central

-Gold: presión intraocular Goldman (ORA)

-min: mínima

-max:máxima

-pred: valor estimado

-Q1: primer cuartil

-Q3: tercer cuartil

6.4.2 PRESIÓN INTRAOCULAR CORNEO-COMPENSADA

Las magnitudes de la variable PIOcc en las 4 visitas se detallan a continuación (tabla 20).

Tabla 20. Evolución de la presión cornea compensada (mm Hg) (ORA) en la muestra.

VARIABLE	TIEMPO	MEDIA	DT	IC 95% para la media		MEDIANA
				Inferior	Superior	
PRESIÓN INTRAOCULAR CORNEAL- COMPENSADA (mm Hg)	PREVIA	18.98	4.97	18.02	19.95	18.35
	DÍA 1	23.12	7.33	21.7	24.55	22.45
	MES 1	17.67	3.56	16.98	18.37	17.4
	MES 3	14.88	3.34	14.23	15.53	15

DT: desviación típica

IC: intervalo de confianza

La media de PIOcc que estimó el modelo para una paquimetría de 400 micras fue de 19.98 mmHg como se observa en la tabla nº 21. A igual valor paquimétrico, según el modelo no existió variación de PIOcc en condiciones de edema corneal al día de la cirugía ($p=0.15$), ni al mes ($p=0.29$); sin embargo, tras tres meses de la cirugía, existió una reducción de la PIOcc de 4.99 mmHg ($p=0.0099$). Al igual que para la PIOg, la paquimetría central no influenció la medida de la PIOg ($p=0.53$), independientemente del grado de edema corneal.

Tabla 21. Estimación de la PIO cc (mm Hg) a partir del modelo muestral según la paquimetría central.

PARÁMETRO	ESTIMACIÓN	ERROR ESTÁNDAR	IC 95% para la estimación		p-valor
			Inferior	Superior	
(Intercept)	19.98	1.69	16.672	23.294	<0.0001
DÍA 1	2.7	1.91	-1.034	6.443	0.1562
MES 1	-1.96	1.88	-5.641	1.717	0.2959
MES 3	-4.99	1.94	-8.785	-1.197	0.0099
PC	-0.09	0.14	-0.361	0.188	0.5354
V1d * PC	0.11	0.14	-0.167	0.391	0.4302
V1m * PC	0.06	0.16	-0.247	0.361	0.7137
V3m * PC	0.08	0.16	-0.242	0.396	0.6359

-PC: paquimetría central

-IC: intervalo de confianza

-V1d: visita primer día tras facoemulsificación

-V1m: visita primer mes tras facoemulsificación

-V3m: visita tercer mes tras facoemulsificación

El modelo predictivo clínico de las variaciones esperables de la PIOcc en diversos pacientes en función del valor paquimétrico central inicial se observa en la tabla nº 22.

Tabla 22. Predicciones de la PIO cc (mm Hg) según la paquimetría central (micras) a partir del modelo de la muestra.

	PREVIA	DÍA 1	MES 1	MES 3
PC_{min}	419	442	421	411
PIOpred	16.22	19.2	14.36	11.39
PC_{Q1}	493.75	530	492.75	493
PIOpred	18.43	22.28	17	14.16
PC_{mediana}	516.5	561.5	513	511
PIOpred	21.06	25.19	19.77	16.97
PC_{Q3}	535.5	604.75	540.5	535
PIOpred	19.58	23.99	18.38	15.63
PC_{max}	609	738	615	621
PIOpred	19.61	24.99	18.82	16.21

-PC: paquimetría central

-PIO: presiónn intraocular corneal-compensada

-min: mínima

-max:máxima

-pred: valor estimado

-Q1: primer cuartil

-Q3: tercer cuartil

6.5 ACUERDO ENTRE LAS MEDICIONES DE PAQUIMETRÍA CENTRAL

Los valores de paquimetría preoperatorios, 1 día, 1 mes y 3 meses postoperatorios obtenidos por las dos técnicas se detallan en la tabla 23. Las medidas de paquimetría obtenidas para cada técnica fueron significativamente diferentes ($p < 0,001$) en todas las visitas. Las mediciones del primer día postoperatorias (máximo edema corneal) fueron significativamente ($p < 0,001$) mayores en comparación con los valores al mes y 3 meses de la cirugía. No se encontraron diferencias significativas ($p \geq 0,38$) entre el preoperatorio y los valores paquimétricos al mes y tres meses con ninguna técnica. Del mismo modo, no fueron significativas ($p \geq 0,27$) las diferencias entre los valores de paquimetría al mes y tres meses de la cirugía para cada técnica.

Table 23. Valores paquimétricos centrales obtenidos con microscopía especular y ultrasonidos en la muestra en las 4 visitas.

VISITA	MICROSCOPIA ESPECULAR Media ± DE(IC del 95%)	MICROSCOPIA ULTRASÓNICA Media ± DE (IC del 95%)	P valor
PREOPERATORIO	515.3 ± 33.1 (509-521,82)	544.3 ± 35.72 (537,63-551,32)	<0.0001
DÍA 1	569,92 ± 57,17 (558,86-580,99)	606,86 ± 63,72 (594,65-619,07)	<0.0001
MES 1	515,97 ± 39,17 (508,39-523,55)	549,07 ± 38,42 (541,71-556,44))	<0.0001
MES 3	512,48 ± 34,98 (505,71-519,25)	545.75 ± 35,15 (539,01-552,48)	<0.0001

DE: desviación estándar

IC: intervalo de confianza

El Topcon SP-3000P subestimó significativamente ($p < 0,001$) los valores de paquimetría antes y durante las 3 visitas de seguimiento después de la fa-coemulsificación. Las diferencias medias (sesgo sistemático) entre las técnicas para las medidas preoperatorias y 1 día, 1 mes y 3 meses después de la fa-coemulsificación fueron de $-28.9 \pm 22,6$ (IC del 95%: $-24,8 / -33,1$), $-30,5 \pm 41,4$ (IC del 95%: $-22,7 / -38,3$) , $-32,3 \pm 16,2$ (IC del 95%: $-29,4 / -35,2$) y $-33,0 \pm 16.9$ (IC del 95%: $-29,9 / -36,1$) micras. No fueron significativas ($p = 0,59$) las diferencias de sesgo sistemático entre ambas técnicas para las 4 visitas.

Los gráficos de Bland y Altman que evalúan la diferencia en las mediciones individuales de paquimetría en función de la media de las dos mediciones obtenidas con cada técnica, pusieron de manifiesto la constante subestimación de la microscopía especular en comparación con la técnica de US durante los 4 visitas. Sin embargo, los gráficos no mostraron una tendencia en el sesgo, lo que significa que no había una tendencia a que la diferencia pudiera aumentar o disminuir con el aumento de magnitud paquimétrica.

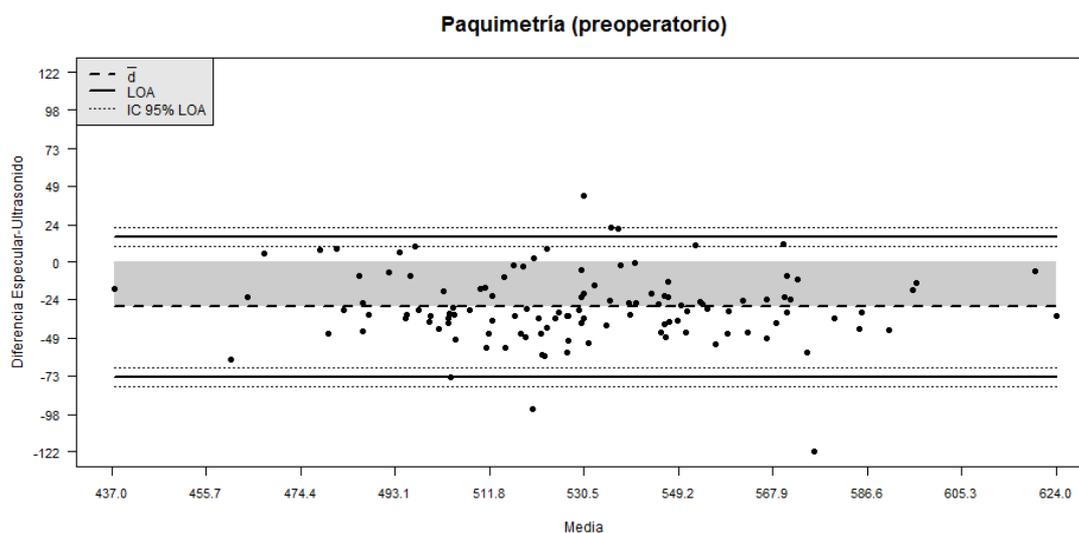


Figura 22. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la paquimetría central obtenida con la técnica de microscopía especular y ultrasónica convencional en la visita preoperatoria.

-Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.

-Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.

-La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre la microscopía especular y ultrasónica (sesgo sistemático).

-EL área sombreada representa la magnitud entre la diferencia del sesgo sistemático y un valor de cero.

-LOA: límites de acuerdo

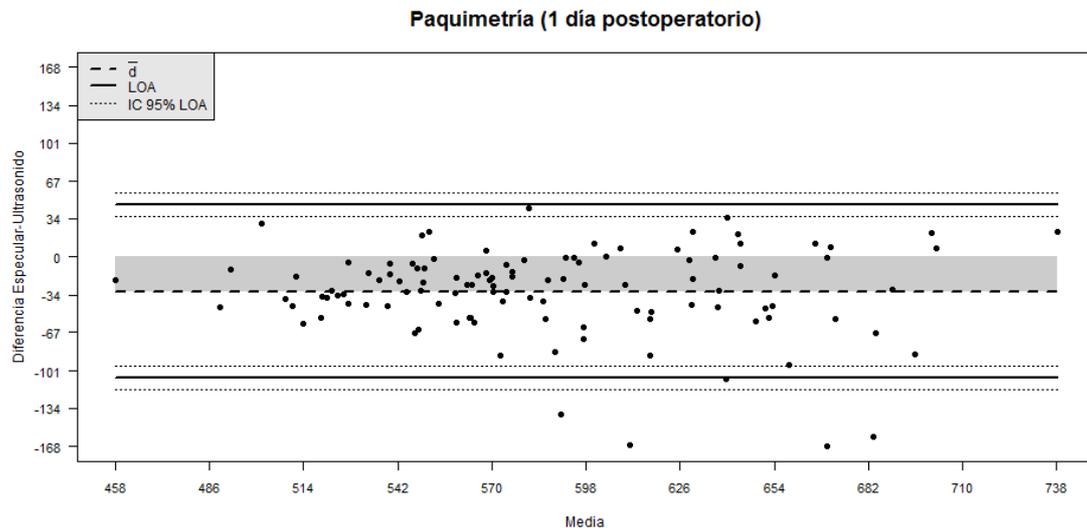


Figura 23. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la paquimetría central obtenida con la técnica de microscopía especular y ultrasónica convencional en la visita de un día postoperatorio.

-Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.

-Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.

-La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre la microscopía especular y ultrasónica (sesgo sistemático).

-El área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.

-LOA: límites de acuerdo

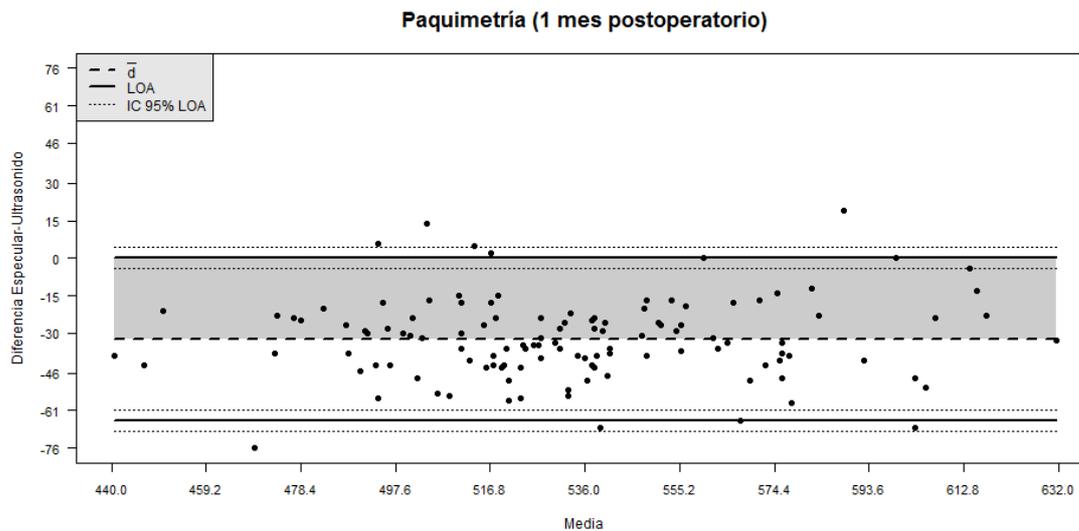


Figura 24. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la paquimetría central obtenida con la técnica de microscopía especular y ultrasónica convencional en la visita de un mes postoperatorio.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre la microscopía especular y ultrasónica (sesgo sistemático).
- El área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- LOA: límites de acuerdo

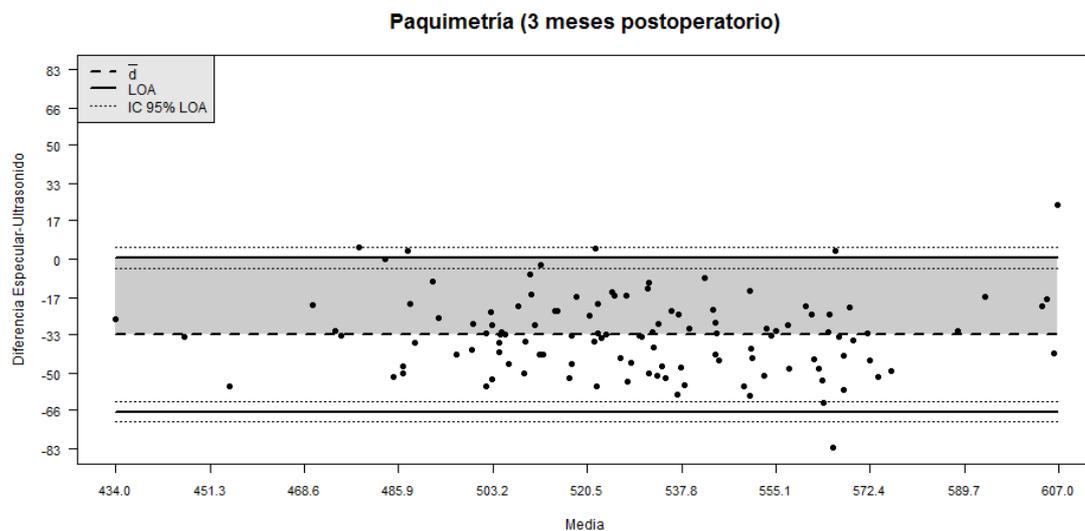


Figura nº 25. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la paquimetría central obtenida con la técnica de microscopía especular y ultrasónica convencional en la visita de tres meses postoperatorios.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre la microscopía especular y ultrasónica (sesgo sistemático).
- El área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- LOA: límites de acuerdo

6.6 ACUERDO ENTRE LAS MEDICIONES DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

Los valores de PIOg, PIOcc y PIOaire en las 4 visitas se detallan a continuación (tabla 24).

Tabla 24. Evolución de la PIOg, PIOcc y pneumotonometría en la muestra.

VISITA	PIOg Media ± DE (IC al 95%)	PIOcc Media ± DE (IC al 95%)	P valor	PIOaire Media ± DE (IC al 95%)	P valor
PREOPERATORIO	17.84 ± 4.72 (16,92-18,76)	18.98 ± 4.97 (18,02-19,95)	<0.0001	15.06 ± 3.69 (14,33-15,78)	<0.0001
DÍA 1	21.08 ± 7.8 (19,56-22,59)	23.12 ± 7.33 (21,7-24,55)	<0.0001	16.46 ± 6.29 (15,23-17,69)	<0.0001
MES 1	15.73 ± 3.38 (15,07-16,39)	17.67 ± 3.56 (16,98-18,37)	<0.0001	12.77 ± 3.23 (12,14-13,4)	<0.0001
MES 3	13.55 ± 3.45 (12,88-14,22)	14.88 ± 3.34 (14,23-15,53)	<0.0001	11.44 ± 2.75 (10,9-11,98)	<0.0001

DE: desviación estándar

IC: intervalo confianza

6.6.1. PRESIÓN CORNEAL-COMPENSADA vs PRESIÓN GOLDMAN

A continuación se muestran los gráficos Bland y Altman de evaluación del grado de acuerdo entre PIOg y PIOcc para las 4 visitas. Los valores medios de PIOg fueron significativamente ($p < 0,0001$) menores que los de PIOcc para la visita preoperatoria y al día, al mes y a los tres meses postoperatorios, siendo la diferencia media 1.31 ± 3.08 (IC del 95%: 0,76-1,86), 2.27 ± 2.37 (IC del 95%: 1,85-2,69), 2.04 ± 2.13 (IC del 95%: 1,65-2,42) y 1.48 ± 1.92 (1,13-1,82) unidades de mmHg, respectivamente.

Los gráficos de Bland y Altman que evalúan la diferencia en las mediciones individuales de PIO en función de la media de las dos PIOg y PIOcc obtenidas reflejaron la subestimación de la PIOg respecto de PIOcc en todas las visitas. Sin embargo, los gráficos no mostraron una tendencia en el sesgo con el incremento o disminución del valor de PIO.

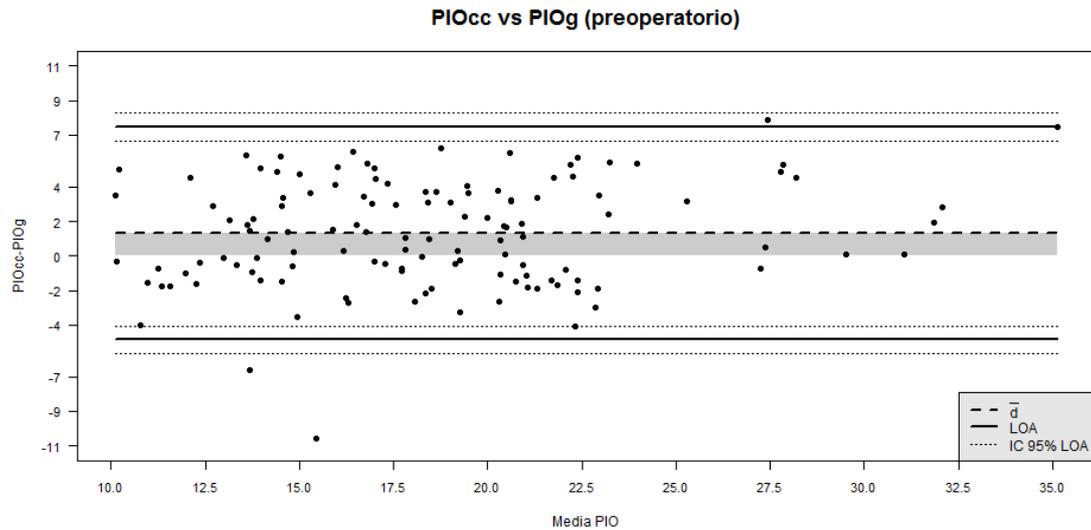


Figura nº 26. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOcc en la visita preoperatoria.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V0: visita en preparatorio de facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- PIOg: presión intraocular Goldman (ORA)
- PIOcc: presión intraocular corneal-compensada (ORA)

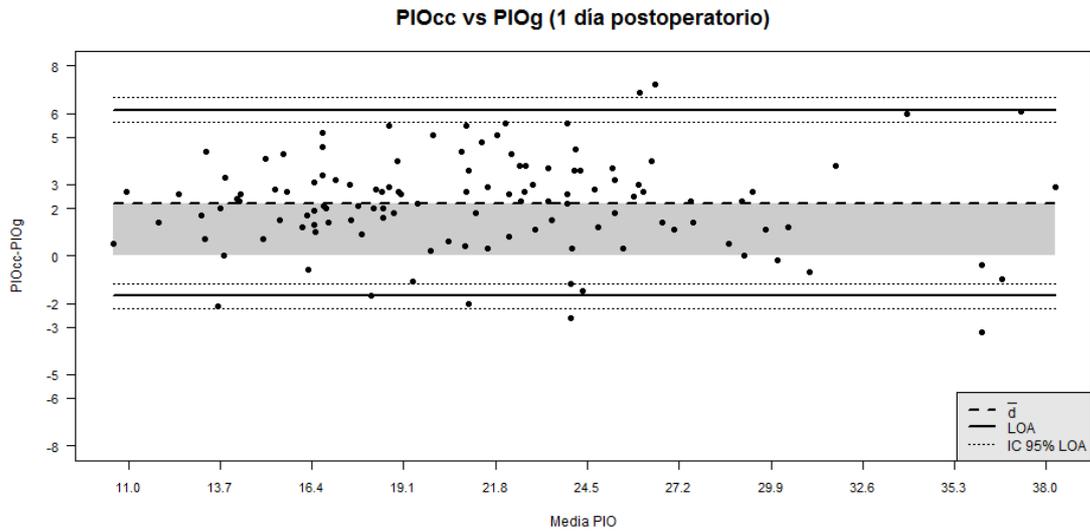


Figura nº 27. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOcc en la visita postoperatoria de 1 día.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V1d visita en primer día tras facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- PIOg: presión intraocular Goldman (ORA)
- PIOcc: presión intraocular corneal-compensada (ORA)

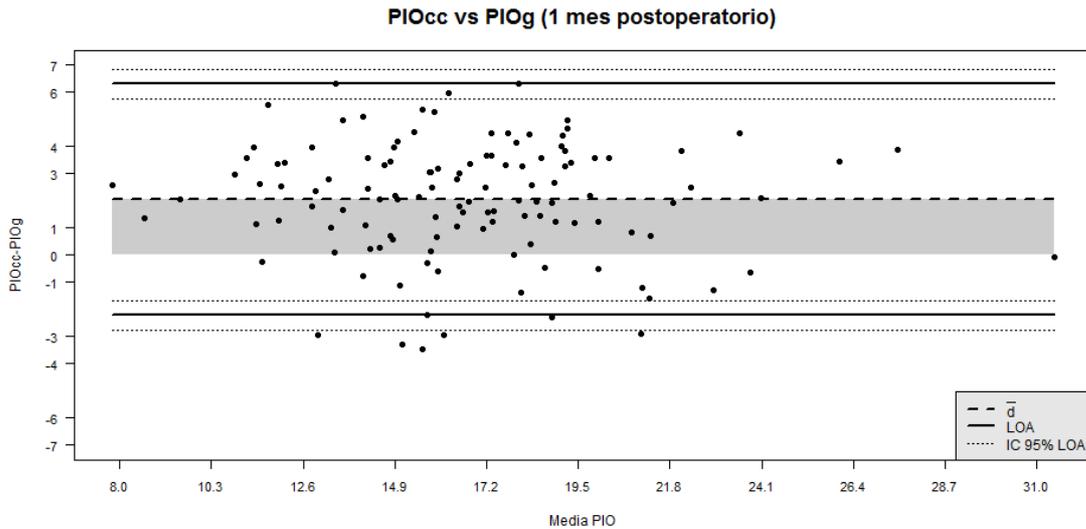


Figura nº 28 Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOcc en la visita postoperatorio de 1 mes.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- PIOg: presión intraocular Goldman (ORA)
- PIOcc: presión intraocular corneal-compensada (ORA)

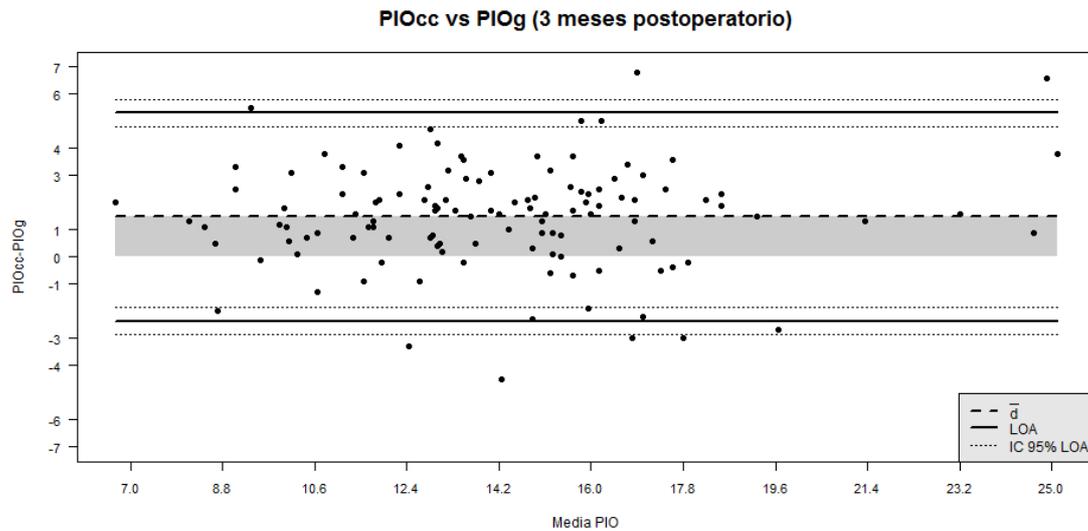


Figura nº 29. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOcc en la visita postoperatorio de los tres meses.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V3m: visita en tercer mes tras facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- PIOg: presión intraocular Goldman (ORA)
- PIOcc: presión intraocular corneal-compensada (ORA)

6.6.2. PRESIÓN INTRAOCULAR CORNEAL-COMPENSADA vs PNEUMOTONOMETRÍA CONVENCIONAL

A continuación se muestran los gráficos Bland y Altman de evaluación del grado de acuerdo entre PIOcc y PIOaire para las 4 visitas. Los valores medios de PIOg fueron significativamente ($p < 0,0001$) mayores que los de PIOaire para la visita preoperatoria y al día, al mes y a los tres meses postoperatorios, siendo la diferencia media 4.17 ± 3.70 (IC del 95%: 3,52-4,83), 6.73 ± 3.72 , (6,06-7,4), 4.90 ± 3.13 (4,34-5,46) y 3.53 ± 2.82 (IC del 95%: 3,02-4,04) unidades de mmHg, respectivamente.

Los gráficos de Bland y Altman que evalúan la diferencia en las mediciones individuales de PIO en función de la media de las dos PIOcc y PIOaire mostraron que la última subestimaba la PIO respecto de PIOcc en todas las visitas. Al igual que ocurrió con la comparación con PIOg, sin embargo los gráficos Bland y Altman no mostraron una tendencia en el sesgo con el incremento o disminución del valor de PIO.

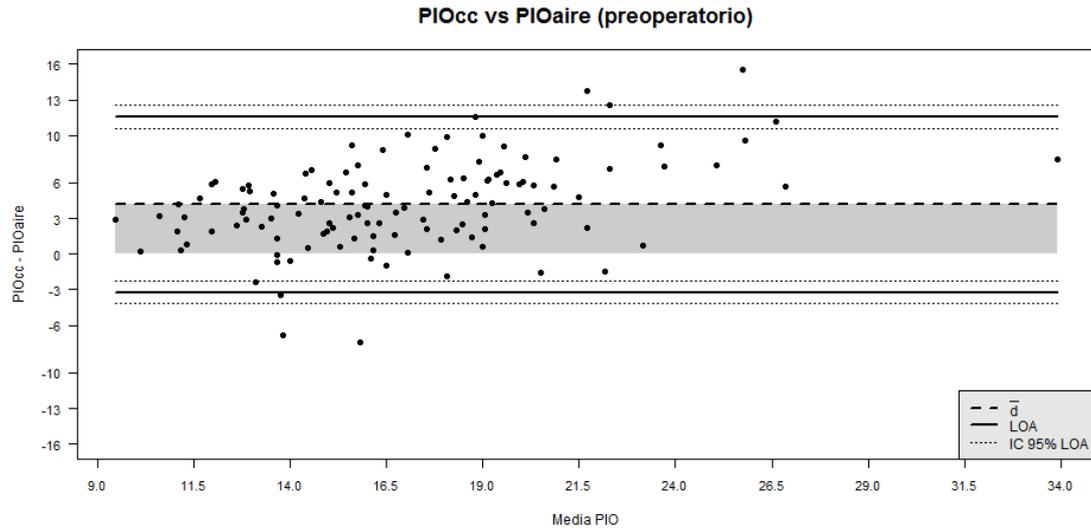


Figura nº 30. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOcc y PIOaire en la visita preoperatoria.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V0: visita en preparatorio de facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- PIOcc: presión intraocular corneal-compensada (ORA)
- PIOaire: presión intraocular mediante aire

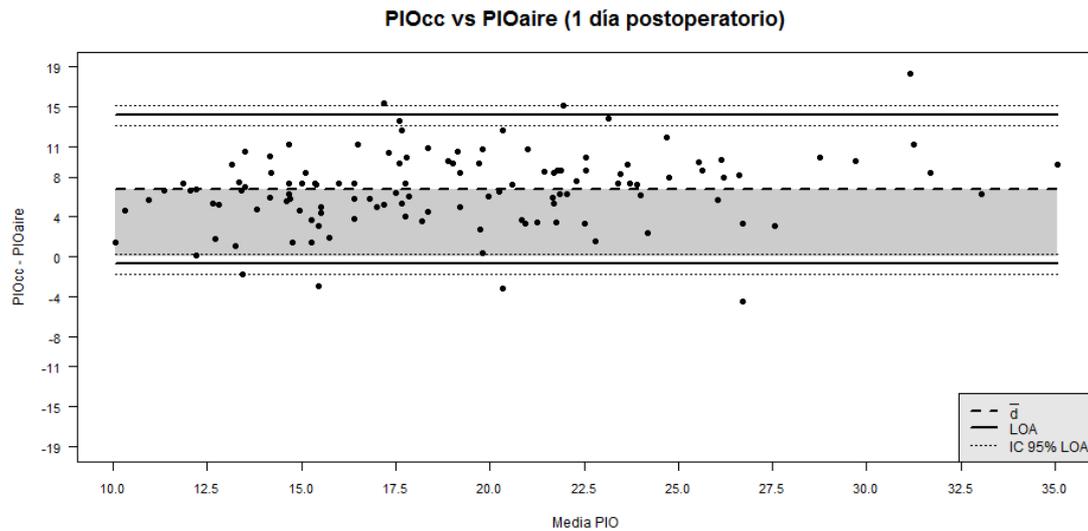


Figura nº 31. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOcc y PIOaire en la visita postoperatoria de 1 día.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- El área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V1d: visita en primer día tras facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- PIOcc: presión intraocular corneal-compensada (ORA)
- PIOaire: presión intraocular mediante aire

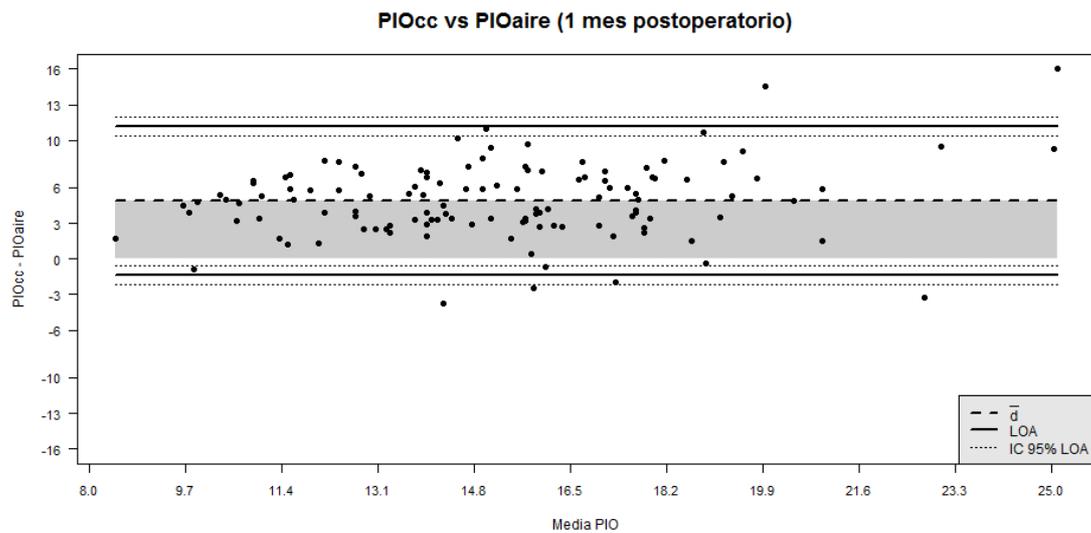


Figura nº 32. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOcc y PIOaire en la visita postoperatoria de 1 mes.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- PIOcc: presión intraocular corneal-compensada (ORA)
- PIOaire: presión intraocular mediante aire

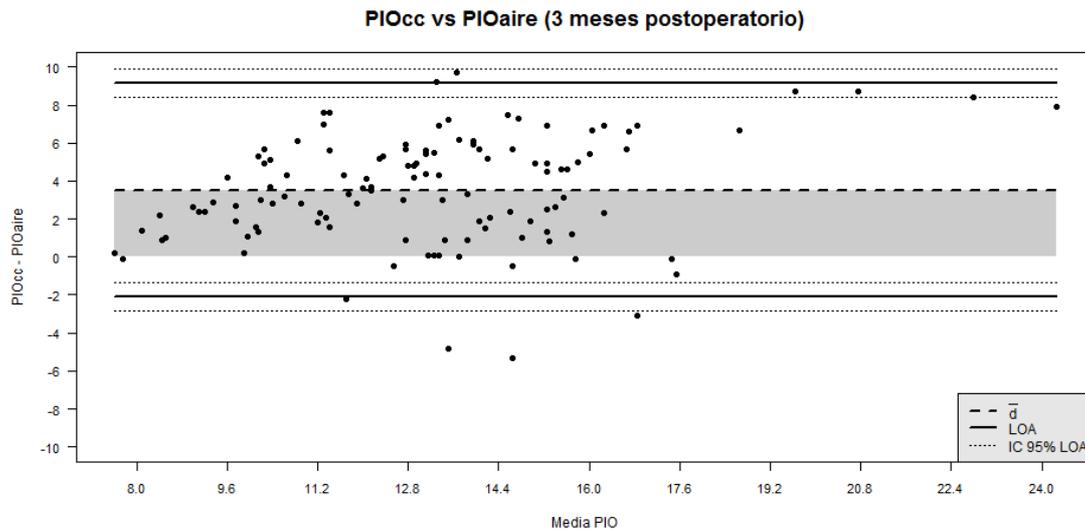


Figura nº 33. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOcc y PIOaire en la visita postoperatoria de los tres meses.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V3m: visita en tercer mes tras facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- PIOcc: presión intraocular corneal-compensada (ORA)
- PIOaire: presión intraocular mediante aire

6.6.3. PRESIÓN INTRAOCULAR GOLDMAN vs PNEUMOTONOMETRÍA CONVENCIONAL

A continuación se muestran los gráficos Bland y Altman de evaluación del grado de acuerdo entre PIOg y PIOcc para las 4 visitas. Los valores medios de PIOg fueron significativamente ($p < 0,0001$) mayores que los de PIOaire para la visita preoperatoria y al día, al mes y a los tres meses postoperatorios, siendo la diferencia media 2.82 ± 4.53 (IC del 95%: 2,01-3,62), 4.70 ± 5.62 (IC del 95%: 3,7-5,7), 2.91 ± 2.73 (IC del 95%: 2,42-3,4) y 2.06 ± 2.28 (IC del 95%: 1,64-2,47) unidades de mmHg, respectivamente.

Los gráficos de Bland y Altman que evalúan la diferencia en las mediciones individuales de PIO en función de la media de las dos PIOg y PIOaire mostraron que la última subestimaba la PIO respecto de PIOg en todas las visitas. Al igual que ocurrió con la comparación entre PIOg y PIOcc, los gráficos Bland y Altman no mostraron una tendencia en el sesgo con el incremento o disminución del valor de PIO.

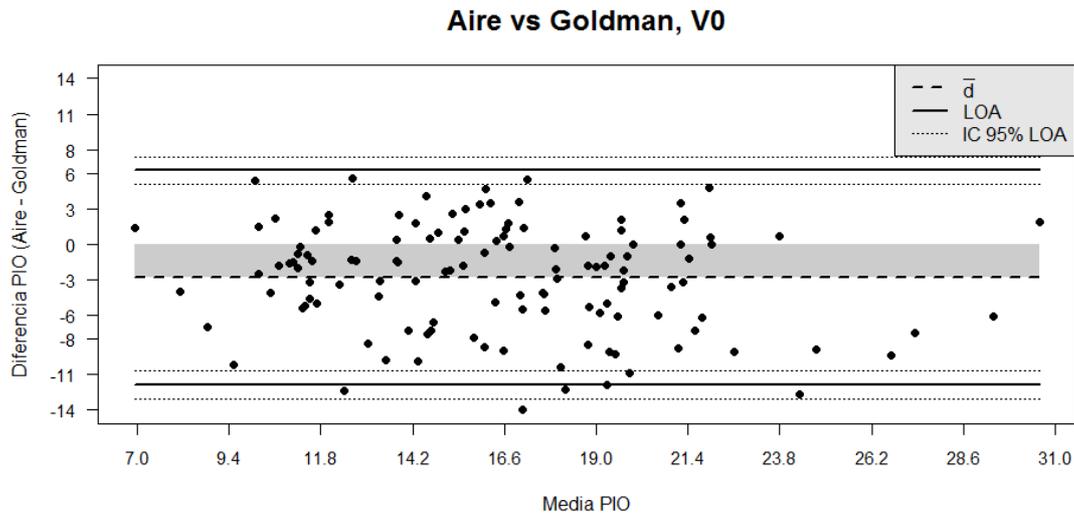


Figura nº 34. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOaire en la visita preoperatoria.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V0: visita en preoperatorio de facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- aire: presión intraocular mediante aire
- Goldman: presión intraocular Goldman (ORA)

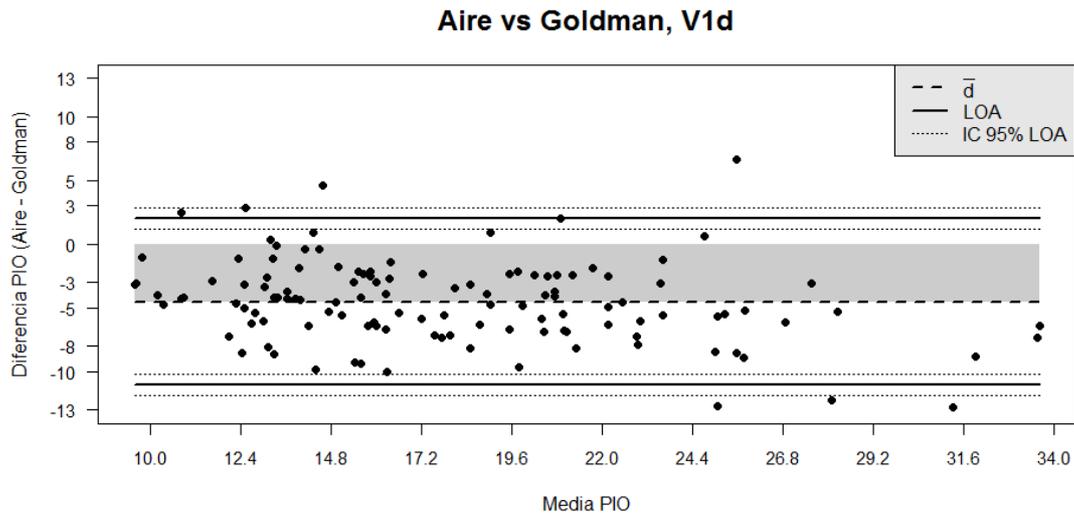


Figura nº 35. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOaire en la visita postoperatoria de 1 día.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V1d: visita en primer día tras facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- aire: presión intraocular mediante aire
- Goldman: presión intraocular Goldman (ORA)

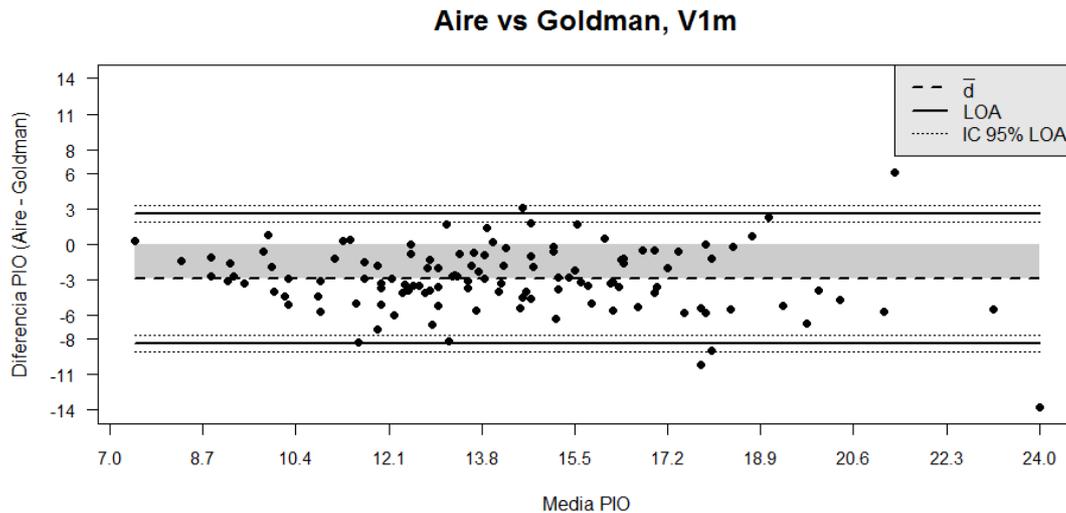


Figura nº 36. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOaire en la visita postoperatoria de 1 mes.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V1m: visita en primer mes tras facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- aire: presión intraocular mediante aire
- Goldman: presión intraocular Goldman (ORA)

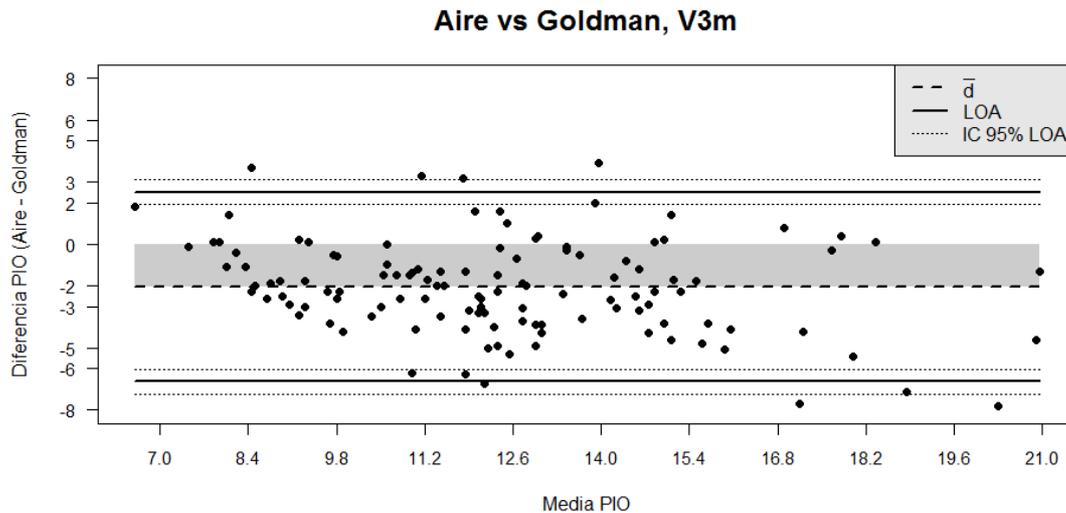


Figura nº 37. Gráfico de Bland-Altman mostrando el acuerdo entre la PIOg y PIOaire en la visita postoperatoria de los tres meses.

- Las líneas continuas representan el límite superior e inferior del acuerdo.
- Las líneas de puntos situados por encima y por debajo de las líneas continuas representan el intervalo de confianza del 95% para cada límite de acuerdo.
- La línea media de trazos representa el valor de la diferencia media entre ambas PIOs (sesgo sistemático).
- EL área sombreada representa la diferencia entre la magnitud del sesgo sistemático y un valor de cero.
- V3m: visita en tercer mes tras facoemulsificación
- LOA: límites de acuerdo
- aire: presión intraocular mediante aire
- Goldman: presión intraocular Goldman (ORA)

7. DISCUSIÓN

7.1 DISCUSIÓN DEL MATERIAL Y MÉTODOS

7.1.1 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA UTILIZADA

MODELOS LINEALES DE EFECTOS MIXTOS

Tanto para analizar en el tiempo la evolución de las variables paquimétricas y endoteliales, como para crear un modelo de respuesta de las variables biomecánicas corneales (HC y FRC) y las de PIO obtenidas con el sistema ORA (PIOcc y PIOg) en córneas edematosas tras facoemulsificación, se decidió utilizar un análisis estadístico basado en los modelos lineales de efectos mixtos. Se tomó esta decisión tras la correspondiente asesoría de la unidad de bioestadística del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), ya que estos modelos se basan en el postulado de que los patrones de respuesta de cada individuo van a depender de muchas características (variables) que no van a ser recogidas en el modelo. Para ello, se utilizan los efectos aleatorios de tal forma que no se asume la independencia de cada medición realizada, es decir, cada medida obtenida de las diferentes variables va a depender de su magnitud anterior. En este caso es bastante obvio ya que cada individuo va a sufrir un incremento en el paquimetría central (edema corneal) distinto al siguiente individuo incluido en el estudio. Consecuentemente, es muy aconsejable considerar estos hechos a la hora de realizar el análisis estadístico y de esta forma evitar conclusiones sesgadas.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA):

El test estadístico denominado t de Student determina si hay diferencias significativas entre las medias de dos grupos, por lo tanto se utiliza cuando deseamos comparar dos grupos que poseen una distribución normalizada. Intentar determinar si existe concordancia (acuerdo) entre dos grupos de medidas realizando únicamente el test t de Student pareado es un error debido a que este solo aportará datos relativos a la significación estadística sobre la diferencia media entre las medias de ambos grupos, es decir, indicará únicamente si existen o no diferencias sistemáticas. Además, el hecho de que dichas diferencias sistemáticas sean estadísticamente significativas no implica que lo sean clínicamente; e igualmente, la ausencia de significación estadística entre grupos tampoco implica que exista concordancia clínica entre ambos grupos de medida (Bland JM y Altman DG1998).

METODOLOGÍA DE BLAND & ALTMAN:

En el trabajo hemos empleado la metodología estadística de Bland y Altman, la cual tiene como objetivo la mejor descripción de la relación existente entre diferentes métodos de medida de un mismo elemento o diferentes observadores midiendo una misma variable o la medición de dicha variable utilizando el mismo sistema en días distintos, siempre y cuando comparemos un solo par de observaciones (Bland JM y Altman DG 1998). En nuestro caso se compara

por un lado la relación existente entre las mediciones paquimétricas centrales de la córnea que efectúa un método de no contacto corneal, en este caso con un microscopía especular, con el método de referencia de contacto ultrasónico. Por otro lado se comparan las medias de la PIO obtenidas con el sistema ORA, es decir la PIOcc y PIOg en días distintos de la evolución de la muestra. Los límites de acuerdo (LoA) se estimaron para el 95% de la muestra. Dichos límites del 95% se calcularon sumando y restando 1.96 DE a la diferencia media (sistemática) entre grupos de medidas, de tal forma que obtuvimos la anchura de los mismos junto con sus correspondientes ICs. Estos valores extremos o límites determinan el rango dentro del cual estarán la mayoría de las diferencias esperables entre ambos grupos de medida (ya sea en el caso de la paquimetría central o la PIO) para el 95% de las observaciones (Bland JM y Altman DG 1998). La magnitud máxima de la diferencia entre dos sistemas de medida, llamada amplitud del LoA, debe interpretarse siempre desde un punto de vista clínico, ya que aunque no existan diferencias significativas entre grupos de medidas tras realizar el análisis t de Student pareado, puede que la anchura de los LC del 95% sea clínicamente excesiva.

Las premisas para poder realizar un análisis de Bland y Altman son tres:

Ausencia de correlación significativa entre las medias y las diferencias de las medidas. Los valores deberían distribuirse en forma de nube dispersa dentro de los LoA y en torno a la media de las diferencias. En caso de presentar una correlación lineal, se aplica otro método basa-

do en los residuos absolutos a partir del análisis de regresión de Bland y Altman (Bland JM y Altman DG 1998).

Distribución normal de los valores de las diferencias entre las medidas (Bland JM y Altman DG 1998).

Homogeneidad de las varianzas o también denominado homocedasticidad (Bland JM y Altman DG 1998).

7.1.2 VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA:

La edad media de la muestra (74 años) se encuentra dentro del rango esperable para que un paciente típico se someta a una cirugía de catarata (Day AC y cols. 2015), no detectándose diferencias significativas entre ambos. Respecto del tipo de catarata, según el sistema LOCS III, la más frecuente (49.6 %) fue aquella correspondiente a un grado 3 cortical, y grado 2 nuclear. Como era de esperar, la AV mejoró de forma considerable a los tres meses de la cirugía, llegando a una media de 0.09 LogMAR.

Respecto de las variables quirúrgicas, igualmente los valores medios se encuentran de los rangos esperables para una severidad media de la catarata operada en términos de dureza. En lo referente al tiempo medio de ultrasonidos, la media en nuestro estudio se situó en 77.8 +/- 38.7 segundos, magnitud similar a los estudios previamente publicados (Kandarakis A y cols, 2012; Mahdy MA y cols, 2012; Kim DH y cols, 2010). Igualmente sucede para el tiem-

po medio de faco efectivo, ya que el valor medio en nuestro caso fue de 1.00 +/- 3.8 unidades, y es similar a estudios previos en cataratas moderadas (Liu Y y cols. 2008). La relación existente entre el tiempo de faco y el edema corneal postoperatorio ha sido ampliamente reportado, incluido en pacientes con edema corneal crónico preoperatorio, por lo que no es objeto de investigación de este estudio (Mahdy MA y cols, 2012; Wong MM y cols, 2014). Respecto de la longitud axial media de los ojos incluidos en el estudio, se sitúa en 23.8 +/- 1.6 mm. Mientras que la potencia media de la LIO implantada fue de +20.1 +/- 4.4 D, siendo igualmente un valor muy habitual en la clínica diaria.

En lo que respecta la integridad endotelial, la pérdida endotelial tras la cirugía de cataratas pueda variar entre un 4% y 25% según los diversos estudios considerados (Shen M. y cols. 2008, Hager A y cols. 2007). Un estudio prospectivo para evaluar la seguridad tras la cirugía de cataratas a largo plazo (5 años) encontró que la tasa de pérdida de células endoteliales disminuye con el tiempo (Silva y cols. 2008). Esta conclusión está de acuerdo con un estudio a corto plazo (Storr-Paulsen A y cols. 2007) que demostró la tasa de pérdida de células endoteliales disminuye con el tiempo tras la cirugía. El estudio de Storr-Paulsen y cols (2007) concluyó que la pérdida de la integridad endotelial tras facoemulsificación es similar a los 3 meses en comparación con el año postoperatorio. Además, el edema corneal a los 3 meses se ha resuelto en condiciones normales junto con la recuperación de los valores de hexagonalidad y CV endotelial, por lo que en el diseño de nuestro estudio se decidió realizar un seguimiento de 3 meses. La pérdida de células endoteliales está más probablemente relacionada con la remodelación de las mismas tras el trauma

de la cirugía que con la continua pérdida de células relacionadas con la edad. Así, en nuestro estudio se aprecia como la mayor pérdida se produce el primer día con un 14 % de la densidad celular, para posteriormente perder un 7% adicional en los siguientes 90 días, y en conjunto alcanzar la tasa de 21%, momento en el que cesa el seguimiento en el estudio. Por otra parte, como era de esperar los valores de hexagonalidad y CV volvieron a sus magnitudes preoperatorias a los 3 meses tras la facoemulsificación.

7.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

7.2.1 INFLUENCIA DEL EDEMA CORNEAL EN LA BIOMECÁNICA

El conocimiento de las propiedades biomecánicas de la córnea sigue siendo uno de los retos de la investigación oftalmológica, ya que a pesar de su gran importancia en el ámbito clínico diario, especialmente en procedimientos refractivos, solo se ha podido caracterizar de forma indirecta mediante la deformación corneal por medio de un impulso de aire; método que utilizan tanto la tonometría bidireccional dinámica como la tonometría de visualización de Scheimpflug dinámica (ORA y Corvis, respectivamente) (Roberts, CJ 2016).

Respecto de la caracterización de las propiedades biomecánicas en condiciones patológicas que cursan con edema corneal, se ha reportado que en la distrofia de Fuchs existe un descenso de la HC y la FRC (del Buey MA y cols. 2009, Clemmensen K y Hjorthal J 2014), al igual que ocurre en la queratopatía

bullosa pseudofáquica (Faramarzi A y cols. 2016). Una forma de conocer exactamente como pueden modificarse las variables HC y FRC en condiciones de edema corneal, además de ya saber que se reducen, es utilizar un modelo de hidratación corneal en humano. Uno típico y habitual en la clínica diaria es el producido tras facoemulsificación sin complicaciones operatorias. De hecho, son numerosos los estudios que han demostrado previamente que existe una modificación de las variables HC y FRC tras facoemulsificación de tal forma que se ha observado un descenso de los valores de HC al día siguiente de la cirugía de catarata cuando es esperable un máximo edema corneal (Hager A y cols. 2007, Huang Y y cols. 2011, Kandarakis A y cols. 2012, de Freitas Valbon B y cols. 2012, Alió JL y cols. 2010, Denoyer D y cols. 2013). Sin embargo, los valores reportados para la FRC en esas mismas condiciones de edema corneal pueden ser contradictorios, ya que algunos autores observaron reducción del mismo (Kamiya K y cols. 2011, Alió JL y cols. 2010, de Freitas Valbon B y cols. 2012) mientras que otros no observaron cambios (Huang Y y cols, 2011) o incluso un incremento del mismo (Denoyer D y cols, 2013). Lamentablemente, ninguno de estos estudios mencionados creó un modelo predictivo de variación de las variables HC y FRC en condiciones de edema corneal máximo; y solo tuvieron como objetivo describir las variaciones de HC y FRC a lo largo del postoperatorio de la cirugía de catarata o crear un modelo para los cambios esperados al mes de la cirugía cuando el edema está clínicamente resuelto (Alió JL y cols, 2011). Así que se conoce que estas variables (HC y FRC) pueden disminuir en córneas hidratadas, pero no exactamente en qué magnitud. Por lo tanto, el objetivo específico de esta parte del estudio fue la creación de un modelo capaz de predecir la respuesta de la biomecánica corneal en térmi-

nos de HC y FRC en condiciones de edema corneal. Se consideró en el modelo no solo la magnitud del edema corneal a lo largo del tiempo postoperatorio, sino también las variables endoteliales densidad celular, hexagonalidad y coeficiente de variación.

Respecto de la variable HC, el modelo creado determinó que la influencia de las variables endoteliales era nula, por lo que se descartaron del análisis estadístico final y se incluyeron en el modelo solo como variables independientes el tiempo y la paquimetría central. El modelo determinó que existe ausencia de cambio significativo en la variable HC a igual magnitud de paquimetría independientemente del grado de edema corneal (tabla 13). Paralelamente, también se confirmó que la magnitud de HC y paquimetría central en condiciones de ausencia de edema están directamente correlacionadas, de hecho, sería esperable un incremento de 0.11 unidades de mmHg por cada 10 micras de incremento (tabla 12). Sin embargo, dicha relación se pierde en condiciones de edema corneal máximo, ya que el modelo estimó una reducción de la HC de 0.08mmHg por cada 10 micras de incremento en la paquimetría por edema. Igualmente, los resultados mostraron la relación directa entre HC y paquimetría ampliamente ya reportada (del Buey MA y cols. 2009; Kamiya K y cols. 2011, Kandarakis A y cols. 2012). Similarmente ocurre para la relación inversa entre el incremento de la paquimetría por edema y la reducción de HC (Hager A y cols, 2007, Kamiya K y cols. 2010 y 2011, Kandarakis A y cols 2012), sin embargo, en este caso lo novedoso del resultado es que el modelo permite determinar exactamente cuál es el cambio esperable en función del incremento del edema corneal en pasos de 10 micras.

Respecto de la variable FRC, esta muestra un comportamiento distinto a la HC, no debería existir variaciones a igual magnitud de paquimetría en condiciones de máximo edema corneal, pero sería esperable un descenso de su magnitud al mes y a los tres meses de la facoemulsificación (tabla 15). Consecuentemente, existen cambios en la respuesta biomecánica corneal tras el proceso de hidratación de la misma y su posterior recuperación, que son solo detectables por la variable FRC. Este resultado es de gran importancia porque muestra la habilidad del FRC para detectar cambios en la biomecánica corneal que la HC no detecta. La diferencia entre HC y FRC se basa en su cálculo matemático, mientras HC es la diferencia entre P1 y P2; FRC es esa misma diferencia aplicando una constante (k) a P2 cuyo valor es 0.7 ($P1 - kP2$) (Radhakrishnan H y cols, 2012). Constante optimizada en función de la magnitud paquimétrica según indica el fabricante. Consecuentemente, esta variación a la baja de FRC, la cual aporta más peso en su valor a la deformación inicial de la córnea (la fórmula reduce el valor de P2 al aplicarle una constante menor a 1), puede indicar que tras la incisión principal realizada para la cirugía de catarata, las propiedades viscoelásticas corneales puede que no se alteren excesivamente (valor similar de HC a los 3 meses), pero si su capacidad de resistencia a una fuerza, ya que el FRC muestra supuestamente la resistencia corneal global, como sería de esperar por otra parte al seccionar parte de las lamelas de colágeno estromales responsables del sustentar la estructura corneal. Además, es realmente interesante este resultado relativo a la FRC porque se ha demostrado (Ali M y cols, 2014 (1) que en principio no existen cambios en la HC y FRC tras la implantación de una LIO fáquica de cámara posterior a tra-

vés de una incisión principal de 3 mm (la nuestra fue de 3.2 mm), tanto en pacientes sanos como queratoconos. Por lo que la PIO, debe jugar un papel importante a la hora de la evaluación de la HC y la FRC dado que la gran diferencia a los tres meses de a la cirugía entre estos pacientes (además de la edad) es el gran descenso de PIO que se produce tras la facoemulsificación, justo al contrario que lo que se observa tras implantación de LIO fáquica.

Por otra parte, al igual que sucedió para la HC, existe una relación positiva entre la magnitud de la FRC y la paquimetría en ausencia de edema corneal previo a la cirugía de catarata (tabla 15). Sin embargo, al contrario que para la HC, un incremento de 10 micras de grosor paquimétrico en condiciones de edema corneal al típico tras facoemulsificación no tiene ningún efecto en el valor de FRC (tabla 16).

Conocer estos resultados tanto para HC como para FRC es importante para realizar una valoración correcta de los pacientes de la clínica diaria que vayan a ser operados posteriormente de cirugía refractiva láser, dado el progresivo valor de las variables de biomecánica corneal para la toma de decisiones quirúrgicas (Kamiya K y cols. 2009, Schweitzer C y cols. 2010). Especialmente en el caso de la FRC, ya que se ha observado que es posible una reducción significativa de la misma tras la facoemulsificación, pudiendo llegar a contraindicarse la cirugía refractiva láser en pacientes que deseen llegar a la ametropía aunando procedimientos intraoculares y fotoablativos conjuntamente, cuyo valor de FRC de partida no sea elevado.

Una de las limitaciones de este estudio ha sido la ausencia de evaluación de los pacientes facoemulsificados utilizando la otra tecnología existente en el mercado para determinar de forma indirecta las propiedades biomecánicas corneales, es decir, la tonometría de visualización de Scheimpflug dinámica (Corvis). De esta forma hubiese sido posible complementar la información obtenida durante la evolución de las variables aportadas por cada tecnología a lo largo del postoperatorio, ya que previamente se ha descrito que las variables obtenidas en cada caso no son similares (Tejwani S y cols. 2014). Sin embargo, no se pudo disponer de dicha tecnología en el momento de la ejecución del estudio.

En conclusión, utilizando un modelo lineal de efectos mixtos ha sido posible estimar los cambios esperados en las variables HC y FRC en condiciones de edema corneal provocado tras facoemulsificación sin complicaciones. Es de esperar que la variable HC se reduzca de forma consistente al incrementarse la paquimetría por hidratación corneal al contrario de lo que debería de suceder para FRC. Justo lo contrario sucede una vez resuelto el edema corneal, las propiedades viscoelásticas corneales vuelven al estado inicial, es decir, no hay cambios en HC, sin embargo, la resistencia corneal general se ve afectada de forma negativa, es decir, la FRC se reduce definitivamente.

7.2.2 INFLUENCIA DEL EDEMA CORNEAL SOBRE LAS MEDIDAS DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

La medida de la PIO es fundamental para la evaluación general de la salud ocular por lo que su valoración en el ámbito de la atención primaria es muy aconsejable (Weinreb RN y col., 2014). De hecho, el incremento sostenido de la PIO puede dar lugar a alteraciones neuroretininas como en el caso del glaucoma, patología de gran importancia dado que se estima una prevalencia a nivel mundial de 76 millones de afectados para el año 2020, siendo el género masculino más propenso para sufrirla (Tham YC y cols. 2014). La técnica de referencia para la medida de la PIO sigue siendo actualmente la Goldmann, basada en la aplanación, sin embargo, este procedimiento sigue presentando limitaciones asociadas a la obtención indirecta de la propia medida de la PIO, al no ser posible la técnica manométrica en la clínica habitual. La biomecánica corneal juega un papel muy importante en el valor de la PIO Goldmann, ya que está ampliamente demostrado que el valor de la tonometría de aplanación depende (en mayor o menor medida) del valor paquimétrico (Shah S y cols. 2009, Emar B y cols. 1998). En el edema corneal se produce un incremento del grosor de la córnea debido a un mayor grado de hidratación corneal, y al contrario de lo que podría esperarse, cuando se evalúa la PIO mediante la técnica Goldmann, se observa que los valores son menores en comparación con la técnica de tonometría dinámica de contorno (Heinrich MA y cols. 2012) en estos pacientes postoperados de cirugía de catarata. Esta fue igualmente la conclusión a la que llegaron otros autores (Huang Y y cols, 2011) tras realizar un modelo de factores que determinaban la PIO en edema corneal tras facoemul-

sificación. Ellos encontraron que existía una correlación inversa entre el valor paquimétrico edematoso y el valor de la PIO mediante aplanación, de tal forma que concluyeron que un incremento del grosor corneal de un 7% puede dar lugar a una infraestimación de 8 mmHg. Resultados completamente distintos a los reportados por Herr A y cols. (2013), que no consiguieron encontrar dicha infraestimación en su grupo de pacientes. Paralelamente se ha reportado también una infraestimación de la técnica Goldmann en condiciones de edema de la interfase en pacientes operados de LASIK (Senthils S y cols. 2010).

El sistema ORA posee la capacidad de evaluar de forma indirecta las propiedades biomecánicas de la córnea mediante la técnica de tonometría bidireccional dinámica, de tal forma que aporta un valor de la PIO modificada en función de estas propiedades y denominada PIO corneo-compensada. Un estudio in vitro (Neuburger M y cols. 2013) realizado en corneas de donantes cadáver utilizando una cámara anterior artificial, demostró que el valor de PIOcc podía considerarse preciso hasta valores de PIO fisiológicas, ya que por encima de los mismos, tendía a sobre-estimar la PIO en condiciones de edema corneal (paquimetría cercana a las 620 micras). En el caso de la técnica Goldmann, este modelo in vitro demostró su constante infraestimación de la PIO para todo el rango de medidas (0-50 mmHg). Por lo tanto, se consideró oportuno evaluar si el valor de PIOcc podía influenciarse en función del grado de edema corneal en humanos, ya que la técnica Goldmann no parecía ser la adecuada a aplicar en el ámbito clínico. Para ello se evaluó a pacientes post-operados de cirugía de cataratas mediante facoemulsificación hasta los 3 meses de evolución.

Los resultados obtenidos en el presente estudio tras la creación del modelo determinan que no es esperable un cambio significativo de la PIOcc en el día postoperatorio ni al mes de la facoemulsificación para un grosor corneal constante, sin embargo, a los 3 meses de la cirugía, sería esperable una reducción significativa de la PIO a igual magnitud paquimétrica (Tabla 18). Estas predicciones del modelo se aplican igualmente en el caso de PIOg, es decir, a igual magnitud de grosor corneal (independientemente del grado de edema) solo es esperable una modificación de la PIOg a los 3 meses de la facoemulsificación (tabla 19).

Los resultados de este modelo no son comparables con los estudios previos ya que los autores no controlaron la modificación de la paquimetría debida al edema corneal. Únicamente, se pueden comparar los resultados correspondientes a los tres meses cuando se espera que el edema corneal se haya resuelto de forma definitiva, en este caso Kucumen R y cols. (2008), observaron una reducción significativa de la PIOcc a los tres meses al igual que nosotros. Contrariamente, estos mismos autores no observaron cambios significativos en los valores de PIOg incluso a los 3 meses postoperatorios, aunque estos si que mostraron una tendencia a la baja. Tanto los resultados que observamos para PIOcc como PIOg son los esperados tras facoemulsificación utilizando tonometría de aplanación Goldmann, ya que es esperable una reducción de PIO ya estable a los 3 meses de la cirugía (Cekic O y cols, 2001).

Respecto de la influencia del grosor corneal en la PIOcc y en la PIOg, nuestro modelo estimó que no existía relación entre ambos en ausencia de

edema corneal (visita preoperatoria). Estos hallazgos son similares a los reportados por Nemesure B y cols (2003), ya que ellos tampoco encontraron relación significativa entre el grosor corneal y el valor de PIOcc, en este caso en pacientes glaucomatosos o hipertensos oculares. Aunque esta observación difiere de los resultados previamente reportados por Martinez de la Casa JM y cols. (2006), quienes observaron una asociación directa entre grosor corneal y valores tanto de PIOcc como de PIOg, siendo también sus pacientes glaucomatosos. Por otra parte, el modelo que se creó en nuestro estudio tenía como objetivo específico determinar si el edema corneal afectaba de alguna forma a la medida de la PIOcc y PIOg; y como se puede observar en las tablas 22 y 19 el modelo estima que tanto el valor de PIOcc como de PIOg no se ven influenciados por el grosor corneal, especialmente importante en condiciones de edema corneal máximo, es decir, al día siguiente de la facoemulsificación ($p=0.43$ y $p=0.73$, respectivamente). Consecuentemente, se podrían considerar ambas variables más adecuadas que la técnica Goldmann para la medida de la PIO en condiciones de edema corneal, ya que la técnica de aplanación de contacto tiende a infraestimar el valor de PIO en córneas edematosas.

Una de las limitaciones del presente estudio es que se estimó el comportamiento de la PIOcc y PIOg en condiciones de edema corneal tras cirugía de cataratas con una magnitud de incisión principal de 3.2 mm; y la magnitud de la incisión podría ser una variable a considerar respecto de la evolución de la PIOcc y PIOg en el postoperatorio inmediato, es decir, en condiciones de máximo edema corneal. En un estudio realizado por Zhang Z y cols (2016) donde se comparaba la evolución de la PIOcc y PIOg en pacientes operados de catarata

a través de incisiones distintas, 2.2 mm y 3.0 mm, se observó que en ambos grupos tanto la PIOcc y PIO g aumentaban de modo significativo el primer día, sin embargo los valores preoperatorios se alcanzaban a la semana en el caso del grupo de 2.2 mm, mientras que en el de 3.0 mm a la semana seguían elevados y no se reducían hasta las dos semanas. Otra limitación del presente estudio podría ser el tiempo de seguimiento de los pacientes facoemulsificados, en nuestro caso fue de 3 meses. Se seleccionó este periodo de tiempo porque se consideró que en condiciones normales, el típico edema corneal postoperatorio se ha resuelto, y las medidas oculares realizadas hasta ese momento deberían haber sido suficientes para crear un modelo de estimación adecuado. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la infraestimación de la PIO después de la facoemulsificación debido a edema corneal debe distinguirse de la reducción real a largo plazo de la PIO que se produce después de la cirugía de cataratas. Este fenómeno ha sido ampliamente reportado (Zhou AW y cols. 2010, Dooley I y cols., 2010 y Shrivastava A y Singh K 2010) y parece ser debido, al menos en parte, al incremento de la profundización de la cámara anterior y la ampliación del ángulo iridocorneal tras la extracción del cristalino. Finalmente, los resultados de nuestro modelo solo se debería aplicar a aquellas corneas edematizadas tras facoemulsificación, y no en aquellas cuya etiología responsable del incremento paquimétrico pueda ser distinta, como es el caso de la distrofia de Fuchs.

En conclusión, el presente estudio ha demostrado a través de un modelo lineal de efectos mixtos que los valores de la PIOcc y PIOg obtenidos mediante la técnica de tonometría bidireccional dinámica son independientes del grado

de edema corneal en pacientes operados de cirugía de catarata durante el periodo postoperatorio inmediato e intermedio hasta los 3 meses. Este hallazgo es importante dado que se ha demostrado lo inapropiado del método actual de referencia de medida de la PIO (técnica Goldmann) en estas condiciones clínicas. No obstante, se debe tener en cuenta que los valores de PIOcc y PIOg tienden a sobre-estimar el valor de PIO en córneas vírgenes y su precisión de medida en córneas edematosas está todavía por determinar.

7.2.3 INTERCAMBIABILIDAD DE LA PAQUIMETRÍA DE NO CONTACTO Y LA ULTRASÓNICA EN LA MEDIDA DEL EDEMA CORNEAL

La evaluación de la paquimetría en la práctica clínica es habitual cuando se valora a futuros pacientes de cirugía refractiva tanto en los procedimientos primarios como retratamientos, también es importante para la evaluación de la hipertensión ocular (López-Miguel A y cols. 2014) y el glaucoma (Gordon MO y cols. 2002) así como como para el seguimiento de las enfermedades de la córnea. La técnica de ultrasonidos sigue siendo el método de referencia para medir la paquimetría y la precisión de la tecnología establecida o una nueva se determina basándose en mediciones de ultrasonidos. No obstante, la técnica presenta limitaciones inherentes ampliamente reportadas, como la dependencia del examinador o el requisito de utilización de la anestesia tópica. De hecho, el uso de anestesia tópica se ha reportado como causa de engrosamiento corneal (Osuagwu UL y Ogbuehi KC 2013). Este inconveniente es especialmente notable cuando se realizan mediciones de paquimetría con ultrasonidos, y se ha observado un incremento de la paquimetría central (de 15 a 31 micras)

tras la instilación de tetracaína al 1%, en contraste con un engrosamiento inferior (rango de 13 a 16 micras) en medidas realizadas con el Topcon SP-3000P en los mismos sujetos (Osuagwu UL y Ogbuehi KC 2013), lo que significa que la técnica de medición de ultrasonidos podría verse afectada además por la propia anestesia tópica, lo que resulta en una mayor variabilidad de medición y una sobreestimación respecto del valor real de la paquimetría. Por lo tanto, estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la utilización de una tecnología alternativa. La microscopía especular de no contacto es de uso común en la práctica clínica para la evaluación preoperatoria de los pacientes con cataratas o la monitorización de pacientes con edema corneal en enfermedades endoteliales (Claesson M y cols. 2009). Además, también proporciona mediciones fiables en el tiempo de la paquimetría (Almubrand TM y cols. 20011, López-Miguel A y cols. 2013) por lo tanto podría ser un método apropiado para evaluar a los pacientes con edema corneal, siempre y cuando su exactitud de medida fuese similar, con independencia del grado de edema de la córnea.

Los dispositivos oftálmicos basados en la tecnología de microscopía especular se utilizan ampliamente en la práctica clínica para evaluar la morfología endotelial corneal no sólo en el preoperatorio de pacientes que van a ser sometidos a cirugía de cataratas, sino también en otras enfermedades sistémicas (Rosa N y cols. 2010, Hatipoglu E y cols. 2014). Sin embargo, la aplicación más relevante del microscopio especular puede ser el seguimiento de pacientes con edema corneal como ocurre en distrofia de Fuchs o la queratopatía bullosa (Kopllin LJ y cols. 2012, Claesson M y cols. 2009). Además, la evalua-

ción de la paquimetría central también es obligatoria en pacientes con edema corneal como se ha informado en distrofia de Fuchs, donde existe una relación entre los valores de paquimetría central y el grado de gravedad de la enfermedad. De hecho, la magnitud de paquimetría central es utilizada para la toma de decisiones terapéuticas. Por otra parte, la importancia de la paquimetría central no sólo radica en su magnitud, sino en la tasa de cambio que se observa durante el seguimiento de la enfermedad (Seitzman GD y cols. 2005) ya que la paquimetría por sí sola podría resultar engañosa debido a la dependencia de la edad o el grupo étnico (Hanna CL y cols. 2004). Por lo tanto, la importancia de obtener lecturas de la paquimetría central consistentes en estos pacientes con edema corneal pueden ser más alta que incluso la consecución de lecturas precisas de paquimetría.

Se ha demostrado que el sistema Topcon SP-3000P proporciona una mejor reproducibilidad que la tecnología de ultrasonidos al evaluar la paquimetría central en voluntarios sanos durante diferentes días (Almubrand TM y cols.2011, Ogbuehi KC Osuagwu UL 2012) por lo tanto, podría ser un dispositivo apropiado para evaluar la paquimetría central en pacientes edema corneal, además de la morfología del endotelio corneal. Sin embargo, se ha observado también de una subestimación de la paquimetría central en comparación con la tecnología de ultrasonidos (Bao F y cols. 2014, Almubrand TM y cols. 2011). Del mismo modo, también hemos observado en nuestros pacientes con edema corneal que Topcon SP-3000P presentó medidas de paquimetría central inferiores a la ultrasónica antes y durante la recuperación del edema corneal. Otros autores (Osuagwu UL y Ogbuehi KC 2013, Bao F y cols. 2014, Almu-

brand TM y cols. 2011) previamente han estimado una diferencia media entre la paquimetría central medido por Topcon SP-3000P y la técnica de ultrasonidos entre 26 y 40 micras en sujetos sanos. Esto es una subestimación comparable a la que hemos observado en nuestros pacientes. Además, y más importante aún, en nuestro estudio se observó una diferencia de paquimetría central similar (~ 30 micras) entre Topcon SP-3000P y ultrasonidos en nuestros pacientes sometidos a facoemulsificación antes, durante y después de la recuperación del edema corneal. Este resultado es esencial, ya que significa que el sesgo sistemático existente entre las técnicas de paquimetría central se mantiene constante independientemente del grado del edema corneal. Además, los gráficos de Bland-Altman revelaron un moderado acuerdo entre los dispositivos y no hubo relación entre las diferencias y el rango de medición de la paquimetría. Este hallazgo es particularmente esencial para los datos obtenidos durante el primer día del postoperatorio, cuando el edema corneal es mayor y podría parecerse a la paquimetría central observada en la distrofia de Fuchs y queratopatía bullosa. Por lo tanto, después de la aplicación de un factor de corrección adecuado (~ 30 micras), las mediciones de paquimetría central entre Topcon SP-3000P y la técnica de ultrasonidos deberían mostrar una mejor intercambiabilidad. No obstante, hay que tener en cuenta que, incluso después de la aplicación de este factor de corrección, los acuerdos entre Topcon SP-3000P y ultrasonidos deberían ser más pobres en pacientes con edema corneal debido a que el ancho de los límites de acuerdo que se estimó eran mayores durante la visita postoperatoria del primer día en comparación con el resto de las visitas. Este último hallazgo podría ser asignado a la peor fiabilidad (coeficiente de variación más pobre) observado para la técnica de ultrasonidos en

la medición de la paquimetría central en el edema corneal en comparación con las córneas no edematizadas. Por lo que se recomienda que en pacientes con edema corneal se obtenga un mayor número de medidas paquimétricas para posteriormente obtener la media de las mismas, y de esta forma compensar la mayor variabilidad.

La subestimación de la paquimetría central observada en este estudio para el Topcon SP-3000P ha sido ya reportada en córneas normales para la versión anterior (Topcon SP-2000P) de este dispositivo ($\sim 30 \mu\text{m}$ ^{27,28}) en comparación con la técnica de ultrasonidos. Además, Bao F y cols. 2014, han encontrado también una subestimación de la paquimetría central en otro dispositivo comercial de microscopía especular (EM-3000, Tomey, Nagoya, Japón), sin embargo, en este caso la diferencia media entre las técnicas fue sólo de $10\mu\text{m}$. Este hallazgo demuestra que los profesionales deben ser conscientes del sesgo sistemático reportado para la microscopía especular que utilizan en su práctica clínica, y si este posible sesgo podría cambiar dependiendo de las anomalías de la córnea con el fin de evitar decisiones erróneas.

Otros autores también han evaluado la exactitud de otra tecnología sin contacto en la medición de CCT en el edema corneal tras la facoemulsificación. Kuerten D y cols. 2015, han demostrado que un sistema de Scheimpflug (Pentacam, Oculus, Alemania) y una tomografía de coherencia óptica del segmento anterior (OCT) (Heidelberg Engineering, Alemania) poseen tendencia a sobreestimar ligeramente medidas de paquimetría central en el edema corneal en comparación con la tecnología de ultrasonidos. Sin embargo, las diferencias de

paquimetría central no fueron significativas ($p > 0,05$) y variaban en función del examinador. Al igual que en nuestro estudio, parece que el sesgo sistemático entre las técnicas sin contacto y ultrasonidos podría ser comparable en córneas normales. No obstante, en el estudio de Kuerten D y cols. 2015, las mediciones de paquimetría central postoperatorias se realizaron entre 2 horas y 9 días después de la operación. Se trata de un marco de tiempo mucho mayor que en nuestro estudio, donde los pacientes fueron programados para la evaluación de la paquimetría central al día siguiente después de la facoemulsificación, y este hecho podría impedir la comparación de resultados entre ambos estudios. Además, la mitad de sus pacientes reclutados habían sido sometidos a vitrectomía para-plana de 23 G, en contraste con nuestros pacientes, donde ésta no se había efectuado en ningún caso, sino solamente facoemulsificación. Además, Wong MM y cols. 2014, han reportado también el sesgo sistemático entre Scheimpflug (Pentacam) y la tecnología OCT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec AG) en comparación con la técnica de ultrasonidos. En contraste con los resultados Kuerten D y cols. 2015, observaron que la tecnología de Scheimpflug tiende a subestimar las medidas de paquimetría central antes y 1 semana después de la facoemulsificación, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el primer día después de la cirugía, cuando se espera que el edema corneal sea máximo. Este hallazgo podría indicar que el sesgo sistemático podría depender del grado edema corneal para esta tecnología, a diferencia de nuestros resultados. Sin embargo, las diferencias entre los valores paquimétricos obtenidos con cada técnica en este estudio no fueron clínicamente relevantes (~ 7 micras). Además, estos autores (Wong MM y cols.

2014) no encontraron diferencias en las medidas de la paquimetría central ni antes, ni 1 día después de la facoemulsificación mediante la tecnología OCT.

El presente estudio tiene las siguientes limitaciones. Se observó una subestimación de la Topcon SP-3000P en la medición de paquimetría central sin embargo, esto no significa que todos los dispositivos de microscopía especular proporcionan lecturas de paquimetría central más bajas que la técnica de ultrasonidos. Se ha publicado de que el dispositivo SP-02 (Costruzione Strumenti Oftalmici, Italia) proporciona valores más altos de CCT (~ 10 micras) que la técnica de ultrasonidos (Bao F y cols. 2014), tal y como ocurre para el dispositivo Konan Noncon Robo Pachy (Konan Medical Corporation, Fairlawn, NJ , EE.UU.) en individuos sanos. En consecuencia, nuestros resultados sólo se aplican para el dispositivo de Topcon SP-3000P y una investigación más exhaustiva debe llevarse a cabo para dilucidar si el resto de los dispositivos de microscopía especular comerciales proporcionan un sesgo sistemático similar en pacientes con edema corneal en comparación con corneas normales. Otra limitación del presente estudio supone el hecho de que se estimó la precisión de Topcon SP-3000P en pacientes con edema corneal transitorio después de la facoemulsificación, y nuestros hallazgos podrían aplicarse también a las anomalías edema corneal crónico. Sin embargo, los resultados deben ser interpretados con precaución en el caso de la distrofia de Fuchs o queratopatía bullosa debido a las características clínicas de estas córneas, ya que en estos casos pueden existir otras condiciones previas que pueden diferir de un edema post-facoemulsificación convencional, tales como la existencia de una probable

de cicatrización subepitelial (Ljubimov AV y cols. 2002) que podría alterar la precisión de la tecnología de medición de la microscopía especular.

En conclusión, el presente estudio estimó por primera vez de la concordancia entre un microscopio especular sin contacto y un dispositivo de ultrasonidos de contacto en la obtención de la paquimetría central en el edema corneal. El instrumento Topcon SP-3000P tiende a subestimar la paquimetría central en comparación con la tecnología de ultrasonidos alrededor de 30 micras en promedio, con independencia del grado de edema corneal. Este hallazgo es clínicamente relevante ya que los pacientes con edema corneal podrían ser evaluados durante la enfermedad utilizando este dispositivo de microscopía especular, el cual proporciona mediciones fiables de paquimetría en el tiempo (Almubrand TM y cols. 2011, Ogbuehi KC Osuagwu UL 2012). Sería necesario para obtener un valor de paquimetría preciso aplicar un factor de corrección (30 micras) a las medidas efectuadas con el dispositivo de microscopía especular. Sin embargo, se recomienda obtener un mayor número de medidas de paquimetría central en la evaluación de las corneas edematizadas para superar la mayor variabilidad de medición que se observó en nuestro estudio. El sesgo sistemático consistente observado en nuestros pacientes con edema corneal transitorio utilizando Topcon SP-3000P también deberá comprobarse en estudios futuros, incluyendo los pacientes con edema corneal crónico como la distrofia de Fuchs.

7.2.4. INTERCAMBIABILIDAD DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN CONDICIONES DE EDEMA CORNEAL

Una consideración realmente importante en la medida de la PIO en condiciones de edema corneal es que la tonometría Goldmann no puede considerarse el sistema de referencia en estas condiciones clínicas. Se ha reportado que la tonometría de aplanación Goldmann infraestima los valores de PIO en comparación con la tonometría dinámica de contorno (Heinrich MA y cols. 2012), y en comparación con el valor de PIOcc (Huang Y y cols. 2011). Además, un estudio *in vitro* utilizando córneas de donantes sobre un segmento anterior artificial donde se podía modificar el valor de PIO, demostró igualmente la infraestimación de la técnica Goldmann respecto del valor real intraocular mediante manometría (Neuburger M y cols. 2013). Consecuentemente, otros métodos alternativos de medición de la PIO son aconsejables. Uno de los cuales podría ser el sistema ORA, el cual tiene en cuenta de forma indirecta las propiedades biomecánicas corneales, ya que ofrece valores de PIO en función de la deformación corneal tras un impulso de aire, es decir, los valores PIOcc y PIOg dependen de dicha deformación. Paralelamente, una revisión sistemática (Cook JA y cols. 2012) realizada para evaluar la intercambiabilidad de valores de PIO con numerosos sistemas de medida en sujetos sanos y pacientes glaucomatosos, demostró como la neumotonometría convencional (PIOaire) podía obtener valores cercanos a los de Goldmann en córnea normales. Por lo tanto, podría ser interesante evaluar la intercambiabilidad no solo entre PIOcc y PIOg, sino también entre PIOcc/PIOg y PIOaire para saber si estos sistemas podrían

servir para monitorizar pacientes postoperados de cirugía de cataratas en el ámbito de la atención primaria.

En nuestro estudio observamos que las medidas de PIOcc, PIOg y PIOaire eran significativamente distintas. El valor de PIOg (correlacionada Goldmann) infraestimó los valores de PIOcc, lo cual ocurrió incluso en mayor medida para PIOaire independientemente del grado de edema corneal. Respecto de las diferencias medias entre PIOcc y PIOg, estas variaron entre 1.3 mmHg en el preoperatorio y 2.27 mmHg para el día postoperatorio, siendo estas significativamente distintas. La mayor infraestimación media (2.27 mmHg) por parte de PIOg coincidió con el máximo valor de edema corneal, lo cual concuerda con la literatura, ya que la técnica de aplanación de Goldmann infraestima en edema corneal y PIOg es supuestamente el valor de PIO que aporta el ORA como similar a Goldmann. Respecto del análisis Bland-Altman, se observó no solo la subestimación de PIOg sobre PIOcc, sino que además los límites de acuerdo entre ambas medidas eran demasiado anchos, de tal forma que en algunos casos con edema corneal máximo (1 día postoperatorio) podríamos llegar a esperar valores de PIOg menores en 7 unidades de mmHg respecto de los de PIOcc (figura 27). Estos hallazgos son similares a los reportados recientemente por Güngör S y cols (2016). Estos autores observaron que la discrepancia entre PIOcc y PIOg aumentaba al día de la cirugía de cataratas en comparación con los valores preoperatorios. Ellos observaron que la diferencia media entre valores de PIO en función de las condiciones corneales (preoperatoria frente a postoperatoria) era de 0.9 unidades de mmHg, diferencia muy similar a la nuestra ya que nuestro caso fue de 1.0 unidades.

Cuando comparamos los valores de PIOcc y PIOaire en nuestro estudio, observamos aún más diferencias que entre PIOcc y PIOg. Los valores de PIOaire fueron sistemáticamente inferiores que los de PIOcc, siendo el rango de las diferencias amplio, ya que para la visita de los 3 meses encontramos una diferencia de 3.53 unidades de mmHg, mientras que para la del día postoperatorio fue de 6.73 unidades de mmHg, coincidiendo con el momento de mayor edema corneal, por lo que podemos indicar que el pneumotonómetro convencional utilizado (Canon TX-F), no es adecuado para la medida de la PIO post-cirugía de catarata. Esta cuestión es todavía más evidente cuando se analizan los gráficos Bland-Altman, ya que en la visita postoperatoria del día, hay pacientes donde se podría llegar a esperar una diferencia entre PIOcc y PIOaire de 15 mmHg.

Respecto de la intercambiabilidad entre PIOg y el valor convencional de la PIOaire, observamos que las diferencias medias fueron aún más dispares que en el caso anterior. El rango de diferencias varió entre 2.06 mmHg a los tres meses postoperatorios y los 4.70 mmHg al día de la cirugía, siendo las diferencias medias entre el día postoperatorio y el resto de valores, significativas. Estos resultados muestran especialmente en condiciones de edema corneal, en que la medición de la PIOaire subestima muy considerablemente el valor de la PIO. Si además se observan los gráficos Bland-Altman, y más concretamente el límite de concordancia inferior en condiciones de edema corneal (Figura 35), se puede observar que en algunas ocasiones muy concretas puede llegar

a haber incluso diferencias de hasta 14 mmHg entre técnicas de medida, por lo que se invalida totalmente su intercambiabilidad.

Una limitación del presente estudio es que estos resultados no se pueden aplicar a pacientes con edema corneal asociado a uso de lentes de contacto. Previamente se ha publicado que la técnica Goldmann de aplanación tiende a sobre-estimar los valores de PIO en comparación con la tonometría dinámica de contorno (Hamilton KE y cols. 2008). Además, este mismo grupo de investigación (Hamilton KE y cols. 2007), también ya había demostrado esta sobre-estimación del sistema Goldmann pero esta vez utilizando un grupo de voluntarios que evaluaron sin y con dos tipos distintos de lente de contacto que poseían diferentes grosores. Esta discrepancia entre la sobre-estimación del sistema Goldmann tras el uso de lente de contacto, y la subestimación tras facoemulsificación debería asignarse al distinto tipo de edema corneal que provocan ambas situaciones.

En conclusión, el presente estudio calculó la concordancia existente entre los valores de PIO obtenidos por el ORA y un sistema convencional de neumatometría en diferentes grados de edema corneal. Teniendo en cuenta que el valor de PIOcc actúa como valor de referencia en este caso, podemos concluir que tanto la PIOg, como especialmente, la PIOaire, infraestiman el valor real de PIO de un paciente con edema corneal. Además, no es aconsejable la aplicación de un factor de corrección a la medida obtenida por la PIOaire para la mejora de la concordancia de medida de ambos sistemas, porque la anchura de los límites de concordancia es excesiva.

8. CONCLUSIONES

8.1 GENERAL

La inducción de un edema corneal transitorio asociado a la facoemulsificación de la catarata senil muestra que las variables histéresis corneal y factor de resistencia corneal obtenidas mediante la tecnología basada en la tonometría bidireccional dinámica, evalúan propiedades biomecánicas distintas de la córnea debido a que su comportamiento es distinto tanto en condiciones de máxima hidratación corneal como tras su resolución. Igualmente, dicha tecnología permite obtener valores de presión intraocular que no se ven afectados por las variaciones de las propiedades biomecánicas en condiciones de edema corneal.

8.2 ESPECÍFICAS

Aunque las variables histéresis corneal y factor de resistencia corneal proporcionadas por la tonometría bidireccional dinámica constituyen parámetros relacionados entre sí, caracterizan propiedades diferentes de la córnea, tal y como demuestra el modelo de edema corneal transitorio provocado por la facoemulsificación de la catarata aquí estudiado. De este modo, las variaciones que experimentan ambos parámetros son de signo contrario cuando se produce un incremento en la hidratación corneal.

El incremento de la paquimetría central asociado a un edema corneal producido por la facoemulsificación de la catarata senil no produce artefactos en la medida de la PIO corneo-compensada ni en la correlacionada de Goldmann obtenidos mediante la neumotonometría bidireccional dinámica, por lo que pueden ser variables adecuadas para la monitorización de la PIO en córneas patológicamente hidratadas.

La técnica de microscopía especular de no contacto infraestima de forma consistente la paquimetría central en comparación con la técnica ultrasónica independientemente del grado de edema corneal, por lo que aplicando un factor de corrección de la infraestimación puede ser una técnica superior para monitorizar la progresión de los pacientes con edema corneal crónico al evitar los posibles riesgos asociados al contacto en una córnea edematosa.

No es posible intercambiar las medidas de la presión intraocular corneo-compensada aportadas por la técnica de neumotonometría bidireccional dinámica con las obtenidas por un sistema de neumotonometría convencional, ya que aunque se aplique un factor de corrección para compensar la infraestimación de esta última, la excesiva variabilidad provoca que los límites de acuerdo sean demasiado elevados.

9. BIBLIOGRAFIA

- Academy of Ophthalmology. Radial keratotomy for myopia. *Ophthalmology* 1993; 100: 1103-1115.
- Ali M, Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, Ishii R. Clinical evaluation of corneal biomechanical parameters after posterior chamber phakic intraocular lens implantation. *Cornea*. 2014; 33: 470-474.
- Ali NQ, Patel DV, McGhee CN. Biomechanical responses of healthy and keratinous corneas measured using a non contact scheimpflug-based tonometer. *Invest Ophthalmic Vis Sci*. 2014; 55: 3651-3659.
- Alio JL, Agdeppa MCC, Rodríguez-Prats JL, Amparo F, Piñero DP. Factors influencing corneal biomechanical changes after microincision cataract surgery and standard coaxial phaco emulsification. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 890–897.
- Alió JL, Piñero DP, Aleson A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutiérrez R, Villa C, Uceda-Montanes A. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 552-568.
- Almubrad TM, Osuagwu UL, Alabbadi I, Ogbuehi KC. Comparison of the precision of the Topcon SP-3000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 871-876.
- Altan C, Demirel B, Azman E, Satana B, Bozkurt E, Demirok A, Yilmaz OF. Biomechanical properties of axially myopic cornea. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22: S24-S28.

- Al-Umran KU, Pandolfi MF. Corneal diameter in premature infants, *Br J Ophthalmol* 1976; 292; 1992.
- Bak-Nielsen S, Pedersen IB, Ivarsen A, Hjortdal J. Repeatability, reproducibility, and age dependency of dynamic Schimpflug-based pneumotonometer and its correlation with a dynamic bidirectional pneumotometry device. *Cornea* 2015; 34: 71-77.
- Bao F, Wang Q, Cheng S, et al. Comparison and evaluation of central corneal thickness using 2 new noncontact specular microscopes and conventional pachymetry devices. *Cornea* 2014; 33 :576-581.
- Bates D, Maechler M, Bolker B and Walker S (2015). lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4_R package version 1.1-9, <URL:<https://CRAN.R-project.org/package=lme4>>.
- Beckman Rehnman J, Behnding A, Hallberg P, Linden C. Increased corneal hysteresis after corneal collagen crosslinking: a study based on application resonance technology. *JAMA Ophthalmic* 2014; 132: 1426-1432.
- Benedek GB. Theory of transparency of the eye. Apple Optics 2010: 459, 1971.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. *Lancet* 1986; 1:307-310.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1998; 1:307-310.
- Bonane J. Regulation of corneal epithelial intracellular pH. *Optom Vis Sci* 1991; 68: 856.

- Bourne RR, Alsbirk PH. Anterior chamber depth measurement by optical pachymetry: systematic difference using the Haag-Streit attachments. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 142-145.
- Bueno-Gimeno I, España-Gregori E, Gene-Sampedro A, Lanzagorta-Aresti A, Piñero-Llorens DP. Relationship among corneal biomechanics, refractive error, and axial length. *Optom Vis Sci*. 2014; 9: 507-13.
- Canadia OA, Neufeld AJ. Topical epinephrine causes a decrease in density of beta adrenergic receptors and catecholamine stimulated chloride transport on the rabbit cornea. *Biochem Biophys Acta* 1978; 543: 403.
- Cankaya AB, Beyazyildiz E, Ileri D, Ozzturk F. The effect of contact lens usage on corneal biomechanics parameters in myopic patients. *cornea* 2012; 31: 764-769.
- Carbonaro F, Andrew T, Mackey DA, Spector TD, Hammond CJ. Comparison of three methods of intraocular pressure measurement and their relation to central corneal thickness. *Eye (Lond)*. 2010; 24:1165-1170.
- Cekic O, Batman C, Totan Y, Emre MI, Zilelioglu O. Changes in anterior chamber depth and intraocular pressure after phacoemulsification and posterior chamber intraocular lens implantation. *Ophthalmic Surg lasers*. 1998; 29: 639-642.
- Chang P-Y, Chang S-W, Wang J-Y. Assessment of corneal biomechanical properties and intraocular pressure with the Ocular Response Analyzer in childhood myopia. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 877–881.
- Chang SW, SU PF, Lo DY, Huang JY. Central corneal thickness measurement by Fourier Domain optical coherence tomography, ocular response analyzer and ultrasound pachymetry. *T J of Ophthalmol* 2014; 4: 263-264.

- Chen S, Chen D, Wang J, Lu F, Wang Q, Qu J. Changes in Ocular Response Analyzer after LASIK. *J Refract surg* 2010; 26: 279-288.
- Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 831-836.
- Claesson M, Armitage WJ, Steneul U. Corneal edema after cataract surgery: predisposing factors and corneal graft outcome. *Acta ophthalmol* 2009; 87: 154-159.
- Clemmensen K, Hjortdal J. Intraocular pressure and corneal biomechanics in Fuchs' endothelial dystrophy and after posterior lamellar keratoplasty. *Acta ophthalmol*. 2014; 92: 350-354.
- Clout Nj y cols. Capas de la córnea. *Mol Vis*. 2003; 9: 440-448.
- Cook JA, Botello AP, Elders A, Fathi Ali A, Azuara-Blanco A, Fraser C, McCormack K, Margarte Burr J; Surveillance of ocular hypertension study group. Systematic review of the agreement of tonometers with Goldmann application tonometry. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1552-1557.
- Cruysberg LPJ, Doors M, Verbakel F, Berendschot TTJM, De Brabander J, Nuijts RMMA. Evaluation of the Lenstar LS 900 all-in-one non contact biometry meter. *Br J Ophthalmol* 2009; 94: 106-110.
- Day AC, Donachie PH, Sparrow JM, Jhonston RL; Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database study of cataract surgery: report 1, visual outcome and complications. *Eye (Lond)* 2015 ; 29: 552-560.
- Davson H. The hydration of the cornea. *Biochem J* 1955; 59: 24.

- De Freitas Valbon B, Ventura MP, da Silva RS, Canedo AL, Velarde GC, Ambrósio R Jr. Central corneal thickness and biomechanical changes after clear corneal phacoemulsification. *J Refract Surg* 2012; 28: 215-219.
- Del Buey MA, Cristóbal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Biomechanical properties of the cornea in Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 3199-3202.
- Denoyer D, Ricaud X, Van Went C, Labbé D, Baudouin C. Influence of corneal biomechanical properties on surgically induced astigmatism in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39: 1204-1210.
- Dikstein S, Maurice DM. The metabolic basis of the fund pump of the cornea. *J Physiol (Lond)* 1955; 221: 229.
- Doane KJ, Yang G, Birk DE. Corneal cell-matrix interactions: type IV collagen promotes adhesion and spreading of corneal fibroblast, *Exp Cell Res* 1992; 200: 490.
- Dooley I, Charalampidou S, Malik A, et al. Changes in intraocular pressure and anterior segment morphometry after uneventful phacoemulsification cataract surgery. *Eye*. 2010; 24: 519–526.
- Duke-Elder S, Wybar KC. The anatomy of the visual system. In Duke-elder S, editor: *System of ophthalmology*, St. Louis, 1961, The CV Mosby Co.
- Dupps WJ Jr, Roberts C. Effect of acute biomechanics changes on corneal curvature after photokeratectomy. *J Refract Surg*. 2001; 17: 658-69.
- Ebato B, Friend J, Thoft R. Comparison of limbal and peripheral human corneal epithelium in tissue culture, *Invest Ophthalmolo Vis Sci* 1988; 29: 1553.
- Efron N, Carney LG. Oxygen levels beneath the closed eyelid, *Invest Ophthalmic Vis Sci* 1979; 18: 93.

- Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curt Eye Res* 2007; 32: 11-19.
- Emar B, Probst LE, Tingey DP, Kennedy DW, Willms LJ, Machat J. Correlation of intraocular pressure and central corneal thickness in normal myopic eyes and after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24: 1320-1325.
- Emre S, Baser E, Ozturk B, Zorlu S, Uzum O, Gulhan C. Corneal biomechanical features of patients with vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 555-558.
- Emre S, Kayikcioglu O, Ates H, Cinar E, Inceoglu N, Yargucu F, Pirildar T, Oskel F. Corneal hystereses, corneal resistance factor, and intraocular pressure measurement in patients with scleroderma using ORA. *Cornea* 2010; 26: 628-631.
- Engel Castro DP, Santos Prata T, Castro Lima V, Biteli LG, Paranhos A Jr. Corneal viscoelasticity differences between diabetic and nondiabetic glaucoma patients. *J Glaucoma* 2010; 19: 341-343.
- Faramarzi A, Feizi S, Najdi D, Ghiasian L, Karimian F. Changes in corneal biomechanical properties after descemet stripping automated endothelial keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy. *Cornea* 2016;35: 20-24.
- Farrel RA, McCally RL, Tatham PER. Wavelength dependencies of light scattering in normal and cold swollen rabbit cornea and their structural implications. *J Physiol* 1973; 233: 589.
- Fischbarg J, Liebovitch J, Koniarek P. The mechanism of fluid and electrolyte transport across corneal endothelium:critical revision and update of a model. *Curt Eye Res* 1985; 4: 351.

- Fontes BM, Ambrosio R, Jardim D, Velarde GC, Nose W. Ability of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in the differentiation of keratinous and healthy corneas. *Arq Bras oftalmol* 2010; 73: 333-337.
- Fontes BM, Ambrosio R Jr, Velarde GC, Nose W. Ocular response analyzer measurements in keratoconus with normal central corneal thickness compared with matched normal control eyes. *J Refract Surg* 2011; 27: 209–215.(a)
- Fontes BM, Ambrosio R Jr, Velarde GC, Nose W. Corneal biomechanical evaluation in healthy thin corneas compared with matched keratinous caes. *Arg Bras Oftamol* 2011; 74: 13-16.(b)
- Fox J. Effects displays in R for generalized linear models. *Journal os statistical software* 2003; 8: 1-27.
- Franco S, Lira M. Biomechanical properties of the cornea measured by the Ocular Response Analyzer and their association with intraocular pressure and central corneal curvature. *Clin Exp Optom.* 2009; 92: 469-475.
- Freeman IL. Collagen polymorphism in mature rabbit cornea, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17:171.
- Galar J. Response of sensory units with uneyelinated fires to mechanical, thermal, and chemical stimulation of the cat´s cornea, *J Physiol (Lound)* 1993; 468: 609.
- Galleati JG, Pfortner T, Bonthoux FF. Improved keratoconus detection by ocular response analyzer testing after consideration of corneal thickness as a confounding factor. *j Refract Surg* 2012; 28: 202-208.

- Gatinel D, Chaabouni S, Adam PA, et al. Corneal hysteresis, resistance factor, topography, and pachymetry after corneal lamellar flap. *J Refract Surg* 2007; 23: 76– 84.
- Gipson IL, Anderson RA. Actin filaments in normal and migrating corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 161.
- Goldich Y, Marcovitch AL, Barkana Y, Mandel Y, Hirsh A, Morad Y, Avni I, Zaidok D. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up. *Cornea* 2012; 31: 609-614.
- Goldman JN, Benedek GB. The relationship between morphology and transparency in the non swelling corneal stroma of the shark. *Invest Ophthalmic* 1967; 6:574.
- González-Méijome JM, Cerviño A, Yebra-Pimentel E, Parafita MA. Central and peripheral corneal thickness measurement with Orbscan II and topographical ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2003; 29: 125-132.
- González-Méijome JM, Jorge J, Queirós A, Peixoto-de-Matos SC, Parafita MA. Two single descriptors of endothelial polymegethism and pleomorphism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;. 248: 1159-1166.
- González-Méijome JM, Queirós A, Jorge J, Díaz-Rey A, Parafita MA. Intraoffice variability of corneal biomechanical parameters and intraocular pressure. *Optom Vis Sci*. 2008; 85: 457-462.
- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study; baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma; for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:714-720.

- Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye, *Arch Ophthalmic* 1985; 103: 785.
- Gorgun E, Kucumen RB, Yenerel NM. Influence of intraestromal corneal ring segmen implantation on corneal biomechanical parameters in keratonic eyes. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55: 467-471.
- Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. In vivo biomechanical changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized controlled clinical trial. *Cornea* 2012; 31: 21-25.
- Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, Febbraro J-L, Azan E, Moulin-Tyrode C, Gatinel D. assessmento of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *J Glaucoma* 2012; 21: 486-489.
- Gür Güngör S, Akman A, Küçüködük A, Asena L, Simsek C, Yazici AC. Non-Contact and Contact Tonometry in corneal edema. *Optom Vis Sci.* 2016; 93: 50-56.
- Hager A, Loge K, Füllhas MO, Schroeder B.Changes in corneal hysteresis after clear corneal cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 39-47.
- Hager A, Schroeder B, Sadeghi M, Grobherr M, Wiegand W. The influence of corneal hysteresis and corneal resistance factor on the measurement of intraocular pressure. *Ophthalmologe.* 2007; 104: 484-489.
- Hager A, Wegscheider K, Wiegand W. Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 1369–1374.
- Hagishima M, Kamiya K, Fujimura F, Morita T, Shoji N, Shimizu K. Effect of corneal astigmatism on intraocular pressure measurement using ocular re-

response analyzer and Goldmann application tonometer. *Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248: 257-262.

-Hamilton KE, Pye DC, Hali A, Lin C, Kam P, Ngyuen T. The effect of contact lens induced corneal edema on Goldmann applanation tonometry measurements. *J Glaucoma.* 2007; 16: 153-158.

-Hamilton KE, Pye DC, Kao L, Pham N, Tran AQ. The effect of corneal edema on dynamic contour and goldman tonometry. *Optom Vis Sci.* 2008; 85: 451-456.

-Han Z, Tao C, Zhou D, Sun Y, Zhou C, Ren Q, Roberts C.J. *J Refract Surg* 2014; 30: 208-213.

-Hanna CL, Roberts RT, Hwang SJ, Wilhelmus KR. Pachymetry of donor corneas: effect of ethnicity and gender on central corneal thickness. *Cornea* 2004; 23: 701-703.

-Harris JE, Nordquist LT. The hydration of the cornea. *Am J Ophthalmic* 1955; 40: 100.

-Hatipoglu E, Arici C, Arslan OS. Corneal endothelial cell density and morphology in patients with acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2014; 24: 260-263.

-Heinrich MA, Eppig T, Langenbacher A, Walter S, Behrens-Baumann W, Viestenz A, Comparison of Goldmann applanation and dynamic contour tonometry before and after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38: 683-689..

-Herr A, Remky A, Hirsch T, Rennings C, plange N. Tonometry in corneal edema after cataract surgery: dynamic contour tonometry versus Goldman applanation tonometry. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 815-819.-

-Hodson S, Miller F. The bicarbonate ion pump in the endothelium which regulates the hydration of rabbit cornea. *J Physiol* 1976; 263: 563.

- Holger Schielzeth and Shinichi Nakagawa. Repeatability for Gaussian and non-Gaussian data. R package version 0.6.405/r52. <http://R-Forge.R-project.org/projects/rptr/> Holger Schielzeth and Shinichi Nakagawa (2013). rptR: Repeatability for Gaussian and non-Gaussian data. R package version 0.6.405/r52. <http://R-Forge.R-project.org/projects/rptr/>.
- Hon Y, Cheung SW, Cho P, Lam AKC. Repeatability of corneal biomechanical measurements in children wearing spectacles and orthokeratology lenses. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012; 32: 349-354.
- Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, Sun X. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 659-665.
- Huang Y, Zhang M, Huang C, Chen B, Lam DS, Zhang S, Congdon N. Determinants of postoperative corneal edema and impact on golmann intracocular pressure. *Cornea*. 2011; 30: 962-967.
- Huff JW. Effects of sodium lactate on isolated rabbit corneas. Invest ophthalmic Vis Sci 1990; 31: 942.
- Hull DS, Green K, Boyd M, Wynn HR. Corneal endothelium bicarbonate transport and the effect of carbonic anhydrase inhibitors on endothelial permeability and fluxes and corneal thickness. Invest Ophthalmic Vis Sci 1997; 16: 883.
- Isenberg SJ. *The eye in infancy*, Chicago, 1989, Mosby-Year Book, Inc.
- Ishibazawa A, Igarashi S, Hanada K, Nagaoka T, Ishiko S, Ito H, Yoshida A. Central corneal thickness measurements with Fourier-domain optical coherence tomography versus ultrasonic pachymetry and rotating Scheimpflug camera. *Cornea* 2011; 30: 615-619.

- John T, Taylor DA, Shimmyo M, Siskowski BE. Corneal hysteresis following descemetorhexis with endokeratoplasty: early results. *Ann Ophthalmol* (Skokie) 2007; 39: 9-14.
- Jue B, Maurice DM. The mechanical properties of the rabbit and human cornea. *J Biotech* 1986; 19: 847-853.
- Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, and Shimizu K. Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008; vol. 246, no. 10, 1491–1494.
- Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F, Amano R. Evaluation of corneal biomechanical parameters after simultaneous phacoemulsification with intraocular lens implantation and limbal relaxing incisions. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 265–270.
- Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. The changes in corneal biomechanical parameters after photo therapeutic keratectomy in eyes with granular corneal dystrophy. *Eye* 2009; 23: 1790-1795.
- Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer. *J Refract Surg*. 2009; 25: 888-893.
- Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F, Amano R. Timecourse of corneal biomechanical parameters after phacoemulsification with intraocular lens implantation. *Cornea* 2010; 29: 1256–1260.
- Kandarakis A, Soumplis V, Karampelas M, Koutroumanos I, Panos C, Kandarakis S, Karagiannis D. Response of corneal hysteresis and central corneal thickness following clear corneal cataract surgery. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90: 526-529.

- Kapoor R, Sakai LY, Funk S, Roux E, Bornstein P, Sage EH. Type VIII collagen has a restricted distribution in specialized extracellular matrices. *J Cell Bio* 1988; 107: 721.
- Kara N, Altinkaynak H, Baz O, Goker Y. Biomechanical evaluation of cornea in topographically normal relatives of patients with keratoconus. *Cornea* 2013; 32: 262-266.
- Katz M. The human eye as an optical system. *Duane's clinical ophthalmology*, vol 1, Philadelphia, 1989, JB Lippincott Co.
- Kawana K, Tokunaga T, Miyata K, Okamoto F, Kiuchi T, Oshika T. Comparison of corneal thickness measurements using Orbscan II, non-contact specular microscopy, and ultrasonic pachymetry in eyes after laser in situ keratomileusis. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 466-468.
- Kefalides N. Structure and biosynthesis of basement membranes, *Int Rev Connect Tissue Res* 1973; 6: 63.
- Kenney C y cols. Analyses of collagens from ultra structurally pure Descemet's membrane and cultured endothelial cells, *Invest Ophthalmic Vis Sci* 17 (suppl) 1978; 253.
- Kim DH, Wee WR, Lee JH, Kim MK. The comparison between torsional and conventional mode phacoemulsification in moderate and hard cataracts. *Korean J Ophthalmic*. 2010; 24 :336-340.
- Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the Reichert ocular response Analyzer. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 990-992.

- Kirwan C, O'Keefe M. Corneal hysteresis using Reichert ocular response analyser: findings pre- and post-LASIK and LASEK. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86 : 215-218.
- Klyce SD. Distribution of sympathetic nerves in the rabbit cornea, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27(suppl) 1986; 354.
- Klyce SD, Beuerman RW. Kaufman HE. Structure and function of the cornea. *The cornea*, New York, 1988, Churchill Livingstone.
- Klyce SD, Neufeld AH, Zadunaisky JA. The activation of chloride transport by epinephrine and Db cyclic-AMP in the cornea of the rabbit. *Invest Ophthalmic* 1973; 12: 127.
- Komai Y, Ushiki T. The three dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2244–2258.
- Kopito R, Gaujoux T, montard R, Touzeau O, Allouch C, Borderie V, Iaroche L. reproducibility of viscoelastic property and intraocular pressure measurements obtained with the ORA. *Acta Ophthalmol* 2011; 89:e225-e230.
- Kopplin LJ, Przepyszny K, Schmotzer B, et al. Relationship of Fuchs endothelial corneal dystrophy severity to central corneal thickness. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 433-439.
- Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H & Garway-Heath DF. Corneal thickness and age related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5337–5347.
- Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, Elsheikh A, Sinapis D, Sinapis A, Garway-Heath DF. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 1822-1828.

- Kreutziger GO. Lateral membrane morphology and gap junction structure in rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1986; 23: 285.
- Kucumen R, Yenerel N, Gorgun E, Kulacogl D, Oncel B, Kohen M, Alinglil M. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract surg.*2008; 34: 2096-2098.
- Kuersten D, Plange N, Koch EC, Koutsonas A, Walter P, Fuest M. Central corneal thickness determination in corneal edema using ultrasound pachymetry, a Scheimpflug camera, and anterior segment OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 1105-1109.
- Kuwabara T, Perkins DG, Cogan DG. Sliding of the epithelium in experimental corneal wounds. *Inves Ophthalmol* 1976; 15: 4.
- Kuwabara T. Current concepts in anatomy and histology of the cornea. *Contact Intraocular Lens Med* 1978; 4: 101.
- Kuznetsova A, Brun P, Haubo B y R, Christensen B (2015). lme Test: Test in Linear Mixed-Effects Models. R package version 2.0-29. <http://CRD.R-project.org/package=lmer> Test.
- Laing RA y cols. Changes in the corneal endothelium as a function of age, *Exp Eye Res* 1976; 22: 587.
- Lam A, Chen D, Chiu R, Chui W-S. Comparison of IOP measurements between ORA and GAT in normal Chinese. *Optom Vis Sci* 2007; 84: 909–914.
- Laule A, Cable MK, hoffman CE, Hanna C. . Endothelium cell population changes of human cornea during life. *Arch Ophthalmic* 1978; 96: 2031.
- Lavanya R, Teo L, Friedman DS. Comparison of anterior chamber depth measurements using the IOLMaster scanning peripheral anterior chamber

depth analyser, and anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1023-1026.

-Leite MT, Alencar LM, Gore C, Weinreb RN, Sample PA, Zangwill LM, Medeiros FA. Comparison of corneal biomechanical properties between healthy blacks and whites using the Ocular Response Analyzer. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:163–168.

-Leske MC, Wu SY, Hyman L, Sperduto R, Underwood B, Chylack LT, Milton RC, Srivastava S, Ansari N. Biochemical factors in the lens opacities. Case-control study. The Lens Opacities Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1113-1119.

-Ljubimov AV, Atilano SR, Garner MH, Maguen E, Nesburn AB, Kenney MC. Extracellular matrix and Na⁺,K⁺-ATPase in human corneas following cataract surgery: comparison with bullous keratopathy and Fuchs' dystrophy corneas. *Cornea* 2002; 21: 74-80.

-Lim L, Gazzard G, Chan Y-H, Fong A, Kotecha A, Sim E-L, Tan D, Tong L, Saw S-M. Corneal biomechanical characteristics and their correlates with refractive error in Singaporean children. *Invest Ophthalmol vis Sci* 2008; 49: 3852-3857.

-Lim JJ, Ussing HH. Analysis of presteady Na fluxes across the rabbit corneal endothelium. *J Membr Biol* 1982; 65: 197.

-Liu R, Chu RY, Wang L, Zhou XT. The measures value of corneal hysteresis and resistance factor with their related factors analysis in normal eyes. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2008; 44: 715-719.

- Liu Y, Jiang Y, Wu M, Liu Y, Zhang T. Bimanual microincision phacoemulsification in treating hard cataracts using different power modes. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008; 36: 426-430.
- López-Miguel A, Correa-Pérez ME, Miranda-Anta S, Iglesias-Cortiñas D, Coco-Martín MB, Maldonado MJ. Comparison of central corneal thickness using optical low-coherence reflectometry and spectral-domain optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 758-764.
- López-Miguel A, Martínez-Almeida L, Coco-Martín MB, del Val M, Pichel M, Maldonado MJ. Clinical utility of combined Placido-scanning-slit midperipheral and thinnest point pachymetry after corneal ablation for myopia. *Cornea* 2014; 33: 266-270.
- López-Miguel A, Martínez-Almeida L, Mateo ME, Coco-Martín MB, Alió JL, Maldonado MJ. Dependability of pachymetry measurements after myopic advanced surface ablation using scanning-slit topography and specular microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:1054-1060.
- Lu F, Xu S, Qu J, Shen M, Wang X, Fang H & Wang J. Central corneal thickness and corneal hysteresis during corneal swelling induced by contact lens wear with eye closure. *Am J Ophthalmol*. 2008; 143: 616–622.
- Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31: 156–162.
- Luce D, Taylor D. Reichert Ocular Response Analyzer Measures Corneal Biomechanical Properties and IOP. Provides new indicators of corneal specialties and glaucoma management. 2006.

- MacIver MB, Tanelian DK. Structural and functional specialization of A delta and C fiber free nerve endings innervation rabbit corneal epithelium. *J Neurosci* 1993; 13: 4511.
- Madri JA, Pratt BM, Yurchenco PD, Furthmayr H. The ultrastructural organization and architecture of basement membranes. Basement membranes and cells movement. CIBA Foundation Symposium 1984; vol 108, London.
- Madri JA, Roll FJ, Furthmayr H, Foidart JM . Ultrastructural localization of fibronectin and laminin in the basement membrane of the murine kidney. *Cell* 1980; 86: 682.
- Mahdy MA, Eid MZ, Mohammed MA, Hafez A, Bhatia J. Relationship between endothelial cell loss and microbial phacoemulsification parameters in noncomplicated cataract surgery. *Clin Ophthalmic*. 2012; 6: 503-510.
- Manual del usuario microscopio espejular SP 3000 P Topcon 2009.
- Marfurt CF, Ellis LC. Immunohistochemical localization of tyrosine hydroxylase in corneal nerves. *J Comp Neurol* 1993; 336: 517.
- Marshall WS, Klyce SD. Cellular and paracellular pathway resistances in the tight junction epithelium of the rabbit cornea. *J Membr Biol* 1983; 73: 275.
- Marsich MW, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea* 2000; 19: 792-795.
- Martinez de la Casa JM, García-Feijó J, Fernandez-Vidal A, et al. Ocular Response Analyzer versus Goldman applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4410-4414.
- Maurice DM. Cornea and sclera. In Davson H. *The eye*, ed 3, New York, 1984, Academic Press.

- Maurice DM. The location of the fluid pump in the cornea. J Physiol (Lond) 1972; 221: 243.
- Maurice DM. The permeability to sodium ions of the living rabbit's cornea. J Physiol (Lond) 1951; 112: 367.
- Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. J Physiol 1957; 136: 263.
- Mc Caghrey GE, Matthews FE. The Pulsair 3000 tonometer: how many readings need to be taken to ensure accuracy of the average? Ophthal Physiol Opt. 2001; 21: 334-338.
- Mc Carey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. Cornea 2008; 27: 1-16.
- Mc Phee TJ, Boune WM, Brubaker RF. Location of the stress-bearing layer of the cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985; 26: 869.
- Medeiros FW, Sinha-Roy A, Alves MR, Dupps WJ Jr. Biomechanical corneal changes induced by different flap thickness created by femtosecond laser. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66: 1067–1071.
- Miglior S, Albe E, Guareschi M, Mandelli G, Gomasca S, Orzalesi N. Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of ultrasonic pachymetry measurements of central corneal thickness. Br J Ophthalmol 2004; 88: 174-177.
- Mishima S, Hedbys BO. The permeability of the corneal epithelium and endothelium, Exp Eye Res 1967; 6: 10.
- Mishima S, Maurice DM. The effect of normal evaporation on the eye. Exp Eye Res 1961; 1:46.

- Módis L Jr, Langenbucher A, Seitz B. Corneal thickness measurements with contact and noncontact specular microscopic and ultrasonic pachymetry. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 517-21.
- Moller-Pederson T, Ledet T, Ehlers N. The keratocyte density of human donor. *Curr Eye Res* 1994; 13: 163.
- Moreno-Montañés J, Gómez-Demmel E, Lajara-Blesa J, Aliseda-Pérez de Madrid D. Comparative study of three non-contact tonometers and the Goldmann tonometer. *Ophthalmologica* 1994; 208: 115-118.
- Moreno-Montañés J, Maldonado MJ, García N, Mendiluce L, García-Gómez PJ, Seguí-Gómez M. Reproducibility and clinical relevance of the coular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *IOVS* 2008; 49: 968-974.
- Morita T, Shoji N, Kamiya K, Fujimura F, Shimizu K. Corneal biomechanical properties in normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: e48-e53.
- Myers KJ, Scott CA. The non-contact (air-puff) tonometer: variability and corneal staining. *Am J Optom Physiol Opt* 1975; 52: 36-46.
- Mylonas G, Sacu S, Buehl W, Ritter M, Georgopoulos M, Schmidt-Erfurth U. Performance of three biometry devices in patients with different grades of age-related cataract. *acta Ophthalmic*. 2011; 89: e237-241.
- Nemesure B, Wu S-Y, Hennis A, Leske MC, for the Barbados Eye Study Group. Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 240–244.
- Neuburger M, Maier P, Böhringer D, Reinhard T, F Jordan J. The impact of corneal edema on intraocular pressure measurement using goldman application

tonometry, Tono-Pen XL, iCare, and ORA: an in vitro model. *J Glaucoma*. 2013; 22: 584-590.

-Newsome DA, Foidart JM, hassell JR, Krachemer JH, Rodrigues MM, Katz SI. Detection of specific collagen types in normal and keratinous corneas, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20: 738.

-Nucci P, Brancato R, Mets MB, Shevell SK. Normal endothelium cell density range in childhood. *Arch Ophthalmic* 1990; 108: 247.

-Oculus Corvis ST pocket book 2013. Wetzlar Germany.

-Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1371–1375.

-Osuagwu UL, Ogbuehi KC. Evaluation of the comparative effect of tetracaine on central corneal thickness measured by a contact and noncontact pachymeter. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 68-74.

-Pan Y, Tarczy-Hornoch K, Cotter SA, Wen G, Borchert MS, Azen SP. Visual acuity norms in pre-school children: the multi-ethnic pediatric eye disease study. *Optima Vis Sci*. 2009; 86: 607-612.

-Patel S, Marshall J, Fitzke FW 3rd. Refractive index of the human corneal epithelium and stroma. *J Refract Surg*. 1995; 11: 100-105.

-Pedersen IB, Bak-nielsen S, Vestergaard Ah, Ivarsen A, Hjortdal J. Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEX smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 1329-1335.

- Pepeose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and non contact tonometry. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 39–47.
- Perlmam M, Baum JL, Kaye GI. Fine structure and collagen synthetic activity of monolayer cultures of rabbit corneal endothelium. *J Cel Biol* 1974; 63: 306.
- Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI, Michael R. Corneal biomechanical changes after intracorneal ring segment implantation in keratoconus. *Cornea* 2012; 31: 491–499.
- Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI, uceda-montañes A, Murta J. Clinical characterization of corneal ectasia after myopic laser in situ keratomileusis based on anterior corneal aberrations and internal astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1291-1299.
- Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW, Schulze R. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and non glaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35: 1946-1955.
- Portney and Watkins, Portney LG & Watkins MP. *Foundations of clinical research: Applications to practice.* 2000. Prentice Hall Inc. New Jersey ISBN 0-8385-2695-0, 560-567.
- Portney LG and Walkins MP. *Foundations of clinical research applications to practice.* Prentice Hall Inc 2010. New Jersey ISBN 0-8385-2695-0, 500-567.
- Praus R, Brettschneider: Glycosaminoglycans in embryonic and postnatal human cornea, *Ophthalmic Res* 1975; 7: 542.
- Qazi MA, Sanderson JP, Mahmoud AM, Yoon EY, Roberts CJ, Pepeose JS. Postoperative changes in intraocular pressure and corneal biomechanical met-

rics; laser in situ keratomileusis versus laser-assisted subepithelial keratectomy. J Cataract Refract Surg 2009; 35: 1774–1788.

-R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

-Radhakrishnan H, Mirnda MA, O'Donnell C. Corneal biomechanical properties and their correlates with refractive error. Clin Exp Optom. 2012; 95:12-18.

-Rainer G, Petternel V, Findl O, Schmetterer L, Skorpik C, Luksch A, Drexle W. Comparison of ultrasound pachymetry and partial coherence interferometry in the measurement of central corneal thickness. J Cataract Refract Surg 2002; 28: 2142-2145.

-Rainer G, Findl O, Petternel V, Kiss B, Drexler W, Skorpik C, Georgopoulos M, Schmetterer L. Central corneal thickness measurements with partial coherence interferometry, ultrasound, and the Orbscan system. Ophthalmology 2004; 111: 875-879.

-Rao GN, John T, Ishida N, Aquavella JV. Recovery of corneal sensitivity in grafts following penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1985; 92:1408.

-Renier C, Zeyen T, Fieuws S, Vandebroek S, Stalmans I. Comparison of ocular response analyzer, dynamic contour of ocular response analyzer, dynamic contour tonometer and Goldman applanation tonometer. Int Ophthalmol. 2010; 30: 651-659.

-Rio-Cristobal A, Martin R. Corneal assessment technologies: current status. Surv Ophthalmol 2014; 59: 599-614.

-Risley MV. Oxidized glutathione in the corneal endothelium. Exp Eye Res 1991; 30: 607.

- Robb Rm, Kuwabara T. Corneal wound healing: the movement of polymorphonuclear leukocytes into corneal wounds. *Arch Ophthalmic* 1962; 68: 632.
- Roberts CJ, Dupps WJ Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40: 991-998.
- Roberts CJ. Importance of accurately assessing biomechanis of the cornea. *Curt Opin Ophthalmic.* 2016; 27: 285-291.
- Rohner K, Frueh BE, Wälti R, Clemetson ID, Tappeiner C, Goldblum D. Comparison and evaluation of ocular biometry using a new non contact optical low-coherence reflectometer. *Ophthalmology.* 2009; 116: 2087-2092.
- Rosa N, Lanza M, Borrelli M, et al. Corneal thickness and endothelial cell characteristics in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology* 2010; 117: 223-225.
- Sahin A, Bayer A, Ozge G, Mumcuoglu T. Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 4597–4604.
- Scheler A, Spoerl E, Boehm AG. Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurements of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: e447-e451.
- Schermer A, Galvlin S, Sun T. Differentiation related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *j Cel Biol* 1986; 103: 49.
- Schweitzer C, Roberts CJ, Mahmoud AM, Colin J, Maurice-Tison S, Kerautret J. Screening of forme fruste keratoconus with the collar response analyzer. *Invest Ophthalmic Vis Sci.* 2010; 51: 2403-2410.

- Seitzman GD, Gottsch JD, Stark WJ. Cataract surgery in patients with Fuchs' corneal dystrophy: expanding recommendations for cataract surgery without simultaneous keratoplasty. *Ophthalmology* 2005; 112: 441-446.
- Senthil S, Rathi V, Garudadri C. Misleading Goldman applanation tonometry in a post-LASIK eye with interface fluid syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2010; 58: 333-335.
- Seymenoglu G, Uzun O, Baser E. Surgically induced changes in corneal viscoelastic properties after 23-gauges pars plana vitrectomy using ORA. *Curr Eye Res* 2013; 38: 35-40.
- Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I & Mantry S. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2006; 29: 257–262.
- Shah S, Laiquzzaman M, Yeung I, Pan X, Roberts C. The use of the Ocular Response Analyser to determine corneal hysteresis in eyes before and after excimer laser refractive surgery. *Cont Lens Anterior Eye* 2009; 32: 123–128.
- Shah S, Laiquzzaman M. Comparison of corneal biomechanics in pre and post-refractive surgery and keratoconic eyes by Ocular Response Analyser. *Cont Lens Anterior Eye* 2009; 32: 129–132.
- Shen M, Fan F, Xue A, Wang J, Zhou X, Lu F. Biomechanical properties of the corneal high myopia. *Vision Research* 2008; 48: 2167-2171
- Sherrard ES, Novakovic P, Speedwell L. Age-related changes of the corneal endothelium and stroma as seen in vivo by specular microscopy. *Eye* 1987; 1: 197-203.

- Shrivastava A, Singh K. The effect of cataract extraction on intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21: 118–122.
- Siak J, Quek D, Nongpiur ME, Ho SW, Htoon HM, Perera S, Aung T, Wong T. Anterior Chamber Angle and Intraocular Pressure Changes After Phacoemulsification: A Comparison between eyes with closed-angle and open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2016; 25: e259-264.
- Siganos DS, Papastergiou GI, Moedas C. Assessment of the Pascal dynamic contour tonometer in monitoring intraocular pressure in unoperated eyes and eyes after LASIK. *J Cataract Refract Surg*. 2004; 30: 746-751.
- Solomon OD. Corneal indentation during ultrasonic pachymetry. *Cornea* 1999; 18: 214-215.
- Spoerl E, Terai N, Scholz F, Raiskup F, Pillunat L.E. Detection of biomechanical changes after corneal cross-linking using Ocular Response Analyzer software. *J Refract Surg*. 2011 Jun;27: 452-457.
- Storr-Paulsen A, Norregaard JC, Farik G, Tarnhoj J. The influence of viscoelastic substances on the corneal endothelial cell population during cataract surgery: prospective study of cohesive and dispersive viscoelastic. *Acta Ophthalmic Scand*. 2007; 85:183-187.
- Tejwani S, Shetty R, Kurien M, Dinakaran S, Ghosh A, Roy AS. Biomechanics of the cornea evaluated by spectral analysis of waveforms from ocular response analyzer and Corvis-ST. *PLoS One*. 2014 27; 9: e97591.
- Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081-2090.

- Thoft RA, Friend J. The X, Y,Z hypothesis of corneal epithelial maintenance, Invest Ophthalmol Vis Sci 1983; 24: 1442.
- Thoft RA, Wiley LA, Sundar-Raj N. The multipotential cells of the limbos. Eye 3 1989; 109.
- Tomaszewski BT, Zalewska R, Mariak Z. Evaluation of the endothelial cell density and the central corneal thickness in pseudo exfoliation syndrome and pseudo exfoliation glaucoma. J ophthalmic. 2014; 2014: 123683.
- Touboul D, Benard A, Mahmoud AM , Gallois A, Colin J, Roberts CJ. Early biomechanical keratoconus pattern measured with ORA: curve analysis. J Cataract Refract Surg 2011; 37: 2144-2150.
- Touboul D, Roberts C, Kerautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, Collin J. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure and corneal central pachymetry. J Cataract Refract Surg. 2008; 34: 616-622.
- Tucker SM, Enzenauer RW, Levin AV, Morin JD, Hellmann J. Corneal diameter, axial length, and intraocular pressure in premature infants. Ophthalmology 1992; 99: 1296.
- Uzbek AK, Kamburoglu G, Mahmoud AM, Roberts CJ. Change in biomechanical parameters after flap creating using the Intralase femtosecond laser and subsequent excimer laser ablation. Curt Eye Res 2011; 36: 614-619.
- Vanathi M, Bypareddy R, Panda A. Corneal collagen crosslinking using UVA light and riboflavin for keratinous. Expert Rev ophthalmol. 2012; 7: 33-44.
- Vinciguerra P, Albe E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ. Intra and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratonic eyes after corneal cross-linking. J Refract Surg 2010; 26: 669-676.

- Wang W, Du S, Zhang X. Corneal deformation response in patients with primary open-angle glaucoma in healthy subjects analyzed by corvis ST. *Invest Ophthalmic Vis Sci.* 2015; 56: 5557-5565.
- Waring GO, Laibson PR, Rodrigues M. Clinical and pathologic alterations on Descemet's membrane, with emphasis on endothelial metaplasia, *Surv Ophthalmol* 1974; 18: 325.
- Wasielica-Poslednik J, Berisha F, Aliyeva S, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Reproducibility of ocular response analyzer measurements and their correlation with central corneal thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmic* 2010; 248: 1617-1622.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014 14; 311: 1901-1911.
- Wiederholt M, Jentsch TJ, Keller SK. Electrical sodium-bicarbonate symport in cultured corneal endothelium cells. *Pflugers Arch* 1985; 405:S167.
- Wiederholt M. Physiology of epithelial transport in the human eye. *Klin Wochenschr.* 1980; 58 :975.
- Wong MM, Shukla AN, Munir WM. Correlation of corneal thickness and volume with intraoperative phacoemulsification parameters using Scheimpflug imaging and optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40: 2067-2075.
- Xu S, Xu A, Tao A, Wang J, Fan F, Lu F. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure in high myopic anisometropia. *Eye Contact lens* 2010; 36: 204-2

- Yazici AT, Kara N, Yuksel K, Altinkaynak H, Baz O, Bozkurt E, Demirok A. The biomechanical properties of the cornea in patients with systemic lupus erythematosus. *Eye* 2011; 25: 1005-1009.
- Yizhi L, Yuzhen J, Mingxing W, Yuhua Li, Tieying Z. Bimanual microincision phacoemulsification in treating hard cataracts using different power modes *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008; 36: 426–430.
- Zhang Z, Yu H, Dong H, Wang L, Jia YD, Zhang SH. corneal biomechanical properties changes after coaxial 2.2-mm microincision and standart 3.0-mm phacoemulsification. *int J Ophthalmolo.* 2016; 9: 230-234.
- Zhou AW, Giroux J, Mao AJ, y cols. Can preoperative anterior chamber angle width predict magnitude of intraocular pressure change after cataract surgery? *Can J Ophthalmol.* 2010; 45: 149–153.

10. ANEXOS