

Universidad de Valladolid

Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA)



Variaciones corneales producidas por el uso de lentes de contacto de hidrogel de silicona de lotrafilcon A y lentes de contacto de etafilcon A en uso continuado

Trabajo de investigación presentado por Raúl Martín Herranz
para optar al grado de Doctor por la
Universidad de Valladolid
Valladolid - 2009

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

D. JOSÉ CARLOS PASTOR JIMENO, con D.N.I. nº 15.771.327-C, Director del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid, Catedrático de Universidad del Departamento de Cirugía, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad de Valladolid (Área de conocimiento Oftalmología), como Director de la Tesis Doctoral titulada **Variaciones corneales producidas por el uso de lentes de contacto de hidrogel de silicona (Iotrafilcon A) y lentes de contacto de etafilcon A en uso continuado**, presentada por **D. Raúl Martín Herranz**, alumno del Doctorado Inter Universitario en Ciencias de la Visión, que el IOBA imparte,

AUTORIZA la presentación de la misma, considerando que es APTA para su defensa.

Valladolid, 2 de junio de 2009.

El Director de la Tesis,



Fdo.: Prof. José C. Pastor Jimeno

A Rocío

*Hoy la tierra y los cielos me sonrían;
hoy llega al fondo de mi alma el sol;
hoy la he visto ..., la he visto y me ha mirado ...
¡ Hoy creo en Dios ¡*

Gustavo Adolfo Becquer

“Be constantly mindful, diligent, and resourceful in your pursuit of the way”

Gichin Funakoshi. The twenty guiding principles of Karate.

¡Me parece que he estado esperando este instante hace siglos, para encender mi lámpara y coger mis flores!

Rabindranth Tagore (Poeta hindú, premio Nóbel en 1913)

“El único hombre que no se equivoca es el que nunca hace nada”

Johann Wolfrang Goethe, dramaturgo del siglo XIX

“Nada de teoría sin gastronomía”

Stefano Benni, Capítulo 4 - Tierra, 1983

TRABAJOS Y COMUNICACIONES A LOS QUE HA DADO LUGAR ESTE PROYECTO:

1.- PUBLICACIONES

R Martin, V de Juan, G Rodríguez, R Cuadrado, I Fernandez. Measurement of corneal swelling variations without removal contact lens during extended wear. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48:3043-50 (Índice de impacto 3.766).

R Martin, V de Juan, G Rodriguez, Fonseca S, Martin S. Contact lens-induced corneal peripheral swelling differences with extended wear. Cornea. 2008;27:976-9 (Índice de impacto 1,776).

R Martin, V de Juan, G Rodriguez, Fonseca S, Martin S. Contact lens-induced corneal peripheral swelling: Orbscan repeatability. Optom Vis Sci. 2009;86:340-9 (Índice de impacto 1,638).

R Martín, G Rodríguez, V de Juan, S Fonseca, S Martín. "Estudio comparativo de técnicas no invasivas para la medida del espesor corneal central". Ver y Oír, 2007;218:466-469.

R Martín, V de Juan, G Rodríguez, R Cuadrado, I Fernández, S. Martín, S Fonseca. Medida del edema corneal sin retirar las lentes de contacto en uso continuado. En XX Congreso Internacional de Óptica, Optometría y Contactología. Editor ICM - Colegio Nacional de Ópticos Optometristas. ISBN 987-84-936109-1-3. 2008, Madrid.

2.- COMUNICACIONES A CONGRESOS

XX Congreso Internacional de Óptica, Optometría y Contactología. Comunicación Oral; "Medida del edema corneal sin retirar las lentes de contacto en uso continuado". Colegio Nacional de Ópticos Optometristas. 10 a 12 de Marzo de 2008, Madrid.

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis permite atravesar un umbral tradicionalmente vetado a los Diplomados en Óptica y Optometría y sería injusto no recordar a todas aquellas personas que me han ayudado y me han permitido llegar hasta aquí.

En primer lugar a Raúl y Petra o Petra y Raúl, mis padres, por educarme, darme una formación sacrificando su propio bienestar y transmitirme los valores y principios necesarios para desenvolverme en la vida.

A Isidoro Velasco, primer presidente del Colegio de Ópticos Optometristas de Castilla y León por convocar, hace más de 10 años, la beca que permitió iniciar mi carrera universitaria. Allí dónde estés muchas gracias. También a la Junta de Gobierno regional del Colegio y todos los colegiados de Castilla y León.

A Jesús Merayo, por “adoptarme” y enseñarme tanto lo bueno como lo malo.

Al Profesor Pastor, por su paciencia y entender mi “terquedad” en todos estos años y por aceptar la dirección de esta tesis.

A Guadalupe Rodríguez, Victoria de Juan y Rubén Cuadrado por su ayuda en este y otros trabajos; por compartir otra visión y otra manera diferente de hacer las cosas; por vuestra amistad.

A Soraya Fonseca y Sofía Martín por servir de estímulo en el nacimiento de este proyecto, ¿quién iba a saber dónde terminaría?.

A Itziar Fernández, por su inmensurable ayuda con el tratamiento estadístico, su paciencia y disposición permanente de colaboración. Sin ella, este trabajo no habría sido posible.

A todas las personas que en esta etapa han compartido momentos, buenos y no tan buenos, y me han servido de estímulo para ser mejor persona. Aunque quisiera, no podría nombrarlos a todos por temor a olvidarme de alguien.

A Rocío y mi familia por las horas robadas.

A todos aquellos que me aprecian, porque, seguro que no soy merecedor de su sentimiento y, también a todos aquellos que no me aprecian porque me ayudan a mejorar cada día.

¡ Muchas gracias a todos ¡

ÍNDICE

ÍNDICE

	Página
ÍNDICE -----	3
1. ABREVIATURAS -----	7
2. JUSTIFICACIÓN -----	11
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS -----	19
3.1. Hipótesis -----	21
3.2. Objetivos -----	23
4. ESTADO ACTUAL DEL TEMA -----	25
4.1. Diferencias entre cornea central y periférica -----	27
4.2. Lentes de contacto y permeabilidad al oxígeno -----	31
4.3. Criterio de edema -----	35

4.4. Prevalencia del edema corneal inducido por el uso de lentes de contacto -----	42
4.5. Métodos de medida del edema corneal -----	44
4.6. Trascendencia clínica del edema corneal inducido por lentes de contacto -----	46
5. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS -----	49
5.1. Diseño -----	51
5.2. Sujetos -----	51
5.3. Lentes de contacto -----	54
5.4. Criterio de edema -----	55
5.5. Instrumentación -----	55
5.6. Procedimiento – Calendario de visitas -----	58
5.7. Análisis estadístico -----	60
5.8. Estudio piloto viabilidad para la medida del espesor con y sin lente de contacto con otras técnicas de medida -----	63
6. RESULTADOS -----	73
6.1. Muestra -----	75
6.2. Concordancia entre los valores del espesor central corneal con US, Orbscan y OCT -----	76
6.3. Repetibilidad medida del espesor central corneal con US, Orbscan y OCT -----	92
6.4. Diferencias paquimétricas inducidas por lentes de contacto de alto y bajo Dk -----	98

6.5. Monitorización no invasiva del edema corneal central y periférico -----	108
6.6. Estudio piloto viabilidad para la medida del espesor con y sin lente de contacto con otras técnicas de medida -----	114
7. DISCUSIÓN -----	125
7.1. Criterio de edema empleado en este estudio -----	127
7.2. Limitaciones del estudio -----	129
7.3. Lentes de contacto – capacidad para inducir diferente grado de edema corneal -----	136
7.4. Concordancia y repetibilidad del espesor central corneal con US, Orbscan y OCT -----	141
7.5. Diferencias entre edema central versus periférico -----	144
7.6. Monitorización no invasiva del edema corneal central y periférico -----	148
7.7. Síntesis final -----	154
7.8. Estudio piloto viabilidad para la medida del espesor con y sin lente de contacto con otras técnicas de medida -----	156
8. CONCLUSIONES -----	161
9. RELEVANCIA CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO -----	165
10. BIBLIOGRAFÍA -----	171
11. ANEXOS -----	197
Anexo I.- Consentimiento informado -----	199
Anexo II.- Hoja de información para el sujeto -----	203

Anexo III.- Artículo: Measurement of corneal swelling variations without removal contact lens in extended wear.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48:3043-50 ----- 207

Anexo IV.- Artículo: Contact lens-induced corneal peripheral swelling differences with extended wear.
Cornea. 2008;27:976-9 ----- 217

Anexo V.- Artículo: Contact lens-induced corneal peripheral swelling: Orbscan repeatability.
Optom Vis Sci. 2009;86:340-9 ----- 223

1

ABREVIATURAS

1.- ABREVIATURAS

ANOVA	Análisis de la varianza.
AV	Agudeza visual.
CAB	Butirato-acetato de celulosa.
CLARE	Contact Lens-Related Acute Red Eye.
CPG	Conjuntivitis papilar gigante.
D	Dioptría.
Dk	Permeabilidad al oxígeno de una lente de contacto.
Dk/t	Transmisibilidad al oxígeno de una lente de contacto.
DS	Desviación estándar.
EOP	Equivalent Oxygen Percentage.
FDA	Food Drug Administration.
GAG	Glicosaminoglicanos.
HEMA	Hidroxietil metacrilato.
HSi	Lente de contacto de hidrogel de silicona.

IC	Intervalo de confianza.
LC	Lente de contacto.
LCH	Lente de contacto hidrofílica tradicional (basada en HEMA).
LoA	Límite de acuerdo ($DS \pm 2$).
OCT	Tomografía de coherencia óptica.
PMMA	Polimetil metacrilato.
Re-ANOVA	Análisis de la varianza de medidas repetidas.
RPG	Lente de contacto rígida permeable a los gases.
US	Ultrasonidos (paquímetro ultrasónico).

2

JUSTIFICACIÓN

2.- JUSTIFICACIÓN

Es un hecho de sobra conocido que el uso de lentes de contacto provoca un edema corneal principalmente por inducir hipoxia o cambios osmóticos en sus fluidos^{1,2} sobre todo en uso prolongado (manteniendo la lente de contacto durante el sueño). El edema corneal está directamente relacionado con la permeabilidad (Dk) o la transmisibilidad (Dk/t) al oxígeno de la lente de contacto^{3,4} y con la aparición de diferentes complicaciones⁵⁻⁷, mayores en uso prolongado.⁸⁻¹⁰ Se estima que un edema corneal del 6% causa cambios inaceptables tanto en la estructura como en la función corneal¹¹ en usuarios de lentes de baja permeabilidad al oxígeno después de 5 años de uso diario o de sólo 2 años de uso prolongado.

Por este motivo, la medida del edema corneal, determinando el cambio en su espesor y por tanto, definiendo el grado de edema corneal, es un parámetro ampliamente utilizado y aceptado para valorar el impacto del uso de lentes de contacto sobre la superficie ocular.^{12,13}

Sin embargo, existe cierta controversia respecto a posibles diferencias en el grado de edema corneal inducido por el uso de lentes de contacto en el centro y en la periferia corneal que podrían explicar determinadas complicaciones relacionadas con el uso de lentes de contacto como se describirán más adelante. Estas diferencias en el grado de edema se justifican principalmente por las diferencias anatómicas en la organización de las lamelas de colágeno entre el estroma anterior y posterior y por las diferencias en la densidad de células endoteliales.¹⁴ Así, hay trabajos que proponen que la córnea se edematiza uniformemente¹⁵, otros que encuentran un edema menor en el centro¹⁶, pero la opinión más extendida es que el edema es mayor en el centro que en su periferia.¹⁷⁻²⁰

La mayor parte de estos trabajos inducen el edema corneal adaptando durante un corto periodo de tiempo, normalmente una noche, una lente de contacto de baja o nula permeabilidad al oxígeno como las lentes de polimetil metacrilato (PMMA) o lentes hidrofílicas de hidroxietil metacrilato (HEMA). Además, en estos trabajos se suele ocluir el ojo portador de la lente de contacto lo que lo aleja de las condiciones habituales de uso ya que por ejemplo, se sabe que la oclusión de un ojo previamente inflamado, incrementa el grado de inflamación en la superficie ocular.^{3,21,22}

Sin embargo, ninguno de estos trabajos ha comparado el edema corneal inducido por lentes de contacto hidrofílicas aprobadas para su uso prolongado o en condiciones de uso clínico. Además, tampoco existen trabajos que contemplen las variaciones circadianas y fisiológicas que presenta el espesor corneal con el tiempo, ni tienen en cuenta posibles diferencias por nuevos materiales que permiten fabricar

lentes de alta permeabilidad que han sido aprobados para su uso prolongado durante 30 días.²³ Por tanto, la extrapolación de estos resultados al uso clínico de lentes de contacto puede resultar inadecuada.

Por otro lado, existen claras evidencias²⁴ que demuestran que la presencia de hipoxia corneal secundaria al uso de lentes de contacto provoca siempre²⁵ cambios anatómicos y/o funcionales en diferentes estructuras corneales que pueden suponer el inicio de lesiones o complicaciones oculares¹¹ potencialmente graves y de mayores consecuencias para la visión²⁵. Se estima que estas complicaciones pueden justificar hasta el 10% de las urgencias oftalmológicas en Reino Unido.^{26,27}

Algunas de ellas, se relacionan más específicamente con la presencia de hipoxia en la periferia de la córnea. Destacan cuadros como; la hiperemia limbar^{28,29}, el síndrome CLARE (Contact Lens-Related Acute Red Eye) con una incidencia entre el 12% y el 34% usuarios/año^{30,31}, la vascularización corneal^{30,32,33} con una incidencia del 2% al 34%^{25,30}, la presencia de insuficiencia límbica en usuarios de larga evolución³⁴⁻³⁶, la aparición de infiltrados corneales periféricos^{37,38} con una incidencia superior al 10% de usuarios/año, el desarrollo de úlceras periféricas^{31,39} con una incidencia entre el 2% y el 13%³¹ o la presencia de queratitis infecciosas⁴⁰ con una incidencia del 2 al 23 por cada 10.000 portadores^{31,41} dependiendo del régimen de uso (diario o prolongado) y del tipo de lente (RPG o hidrofílica) utilizada. La aparición de estas complicaciones, también se relacionan con el alto porcentaje de abandono del uso de lentes de contacto que se mantiene en una tasa aproximada del 30% desde mediados de siglo pasado hasta nuestros días.⁴²

Algunas de estas complicaciones, que son potencialmente graves, como la insuficiencia límbica, la vascularización corneal, etc., afectan principalmente a la periferia corneal en usuarios de larga evolución de lentes de contacto hidrofílicas, es decir, en córneas que están sometidas a hipoxia de forma crónica. Pero, paradójicamente estas alteraciones se presentan sin afectación clínica concomitante en la zona corneal central^{25,28,29,31-39} mientras que a tenor de los resultados publicados en la literatura, deberían de acompañarse de lesiones clínicas centrales por presentar un mayor grado de edema y por tanto de alteración funcional y anatómica de la córnea.¹⁷⁻²⁰

Además, estas complicaciones pueden afectar al 70% de los usuarios de lentes de contacto hidrofílicas, que representan el 90% de todos los portadores, puesto que en menos del 30% de las adaptaciones en 2007, se prescribieron lentes hidrofílicas de alta permeabilidad al oxígeno.⁴³ Esto significa, que la mayor parte de los usuarios de lentes de contacto hidrofílicas utilizan lentes de baja permeabilidad al oxígeno y están sometiendo su córnea a mayores niveles de hipoxia que si utilizaran lentes de alta permeabilidad.

Parece justificado tratar de conocer si el grado de edema secundario al uso clínico de lentes de contacto hidrofílicas, es diferente en función de la zona topográfica corneal central o periférica. Esta información permitiría aclarar la controversia entre la aparición de complicaciones que afectan a la periferia corneal sin repercusión clínica en la zona central, una mejor selección del material de la lente de contacto por parte del adaptador, mejorar las recomendaciones de uso por parte del usuario, readaptar a usuarios de lentes de contacto que presenten complicaciones periféricas

incipientes y minimizar la incidencia de las complicaciones que afectan a la periferia corneal que pueden afectar a la mayoría de los portadores de lentes de contacto que utilizan lentes hidrofílicas de baja permeabilidad al oxígeno.

Finalmente, estos resultados aportarían evidencia científica de primer nivel (evidencia tipo I-II)⁴⁴, que permitiría incluir recomendaciones clínicas (grado A²⁴) en los protocolos, guías clínicas⁴⁵, y pautas de adaptación de lentes de contacto, haciendo un uso más seguro y duradero de las lentes de contacto hidrofílicas.

3

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1.- HIPÓTESIS

Existen algunos datos en la literatura que afirman que, el edema corneal en respuesta a la hipoxia inducida por el uso prolongado de lentes de contacto hidrofílicas de alta y baja permeabilidad al oxígeno presenta diferencias topográficas en la córnea. Estas diferencias se han relacionado con complicaciones corneales potencialmente graves localizadas en su periferia (insuficiencia límbica, vascularización, queratitis infecciosa, etc.) que afectan principalmente a los usuarios en régimen prolongado o a usuarios de larga evolución en régimen diario sometidos a niveles de hipoxia corneal de forma crónica.

Sin embargo, la hipótesis de este trabajo es que dichas diferencias no existen, o son clínicamente irrelevantes, distribuyéndose el edema uniformemente por toda la córnea.

3.2.- OBJETIVOS

1. Validar procedimientos clínicos no invasivos para monitorizar las variaciones fisiológicas y las provocadas por el uso de lentes de contacto hidrofílicas en el espesor corneal central y periférico.
2. Validar procedimientos clínicos no invasivos capaces de detectar diferentes grados de edema, tanto central como periférico, inducido por el uso de lentes de contacto hidrofílicas.
3. Establecer si el uso prolongado de lentes de contacto hidrofílicas de alta y baja permeabilidad al oxígeno produce edema corneal y las características topográficas del mismo.
4. Validar técnicas no invasivas capaces de monitorizar las variaciones en el espesor corneal inducidas por el uso de lentes de contacto hidrofílicas, sin necesidad de retirar las lentes de la superficie ocular.

4

**ESTADO ACTUAL
DEL TEMA**

4.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA

4.1.- DIFERENCIAS ENTRE CÓRNEA CENTRAL Y PERIFÉRICA

En la córnea pueden diferenciarse tres zonas o áreas topográficas principales; la central (ápex), la paracentral (que se corresponden con la zona adyacente al ápex) y la periférica (que se sitúa próxima al limbo).⁴⁶

Sin embargo, la definición de estas zonas aparecen en la literatura con diferentes denominaciones o en algunos casos no se definen exactamente⁴⁶, existiendo cierto consenso a denominar como periferia corneal a la zona fuera de los 4,0 mm centrales.

Por tanto, se aceptan las siguientes denominaciones para las diferentes zonas corneales (figura 4.1):

1. **Córnea central** al área que se encuentra en los 2,0 mm alrededor del ápex corneal.
2. **Córnea paracentral** al anillo corneal que se encuentra desde los 2,0 mm hasta los 4,0 mm del centro corneal.
3. **Córnea periférica** al anillo que se extiende desde los 4,0 mm del centro de la córnea hasta el limbo.

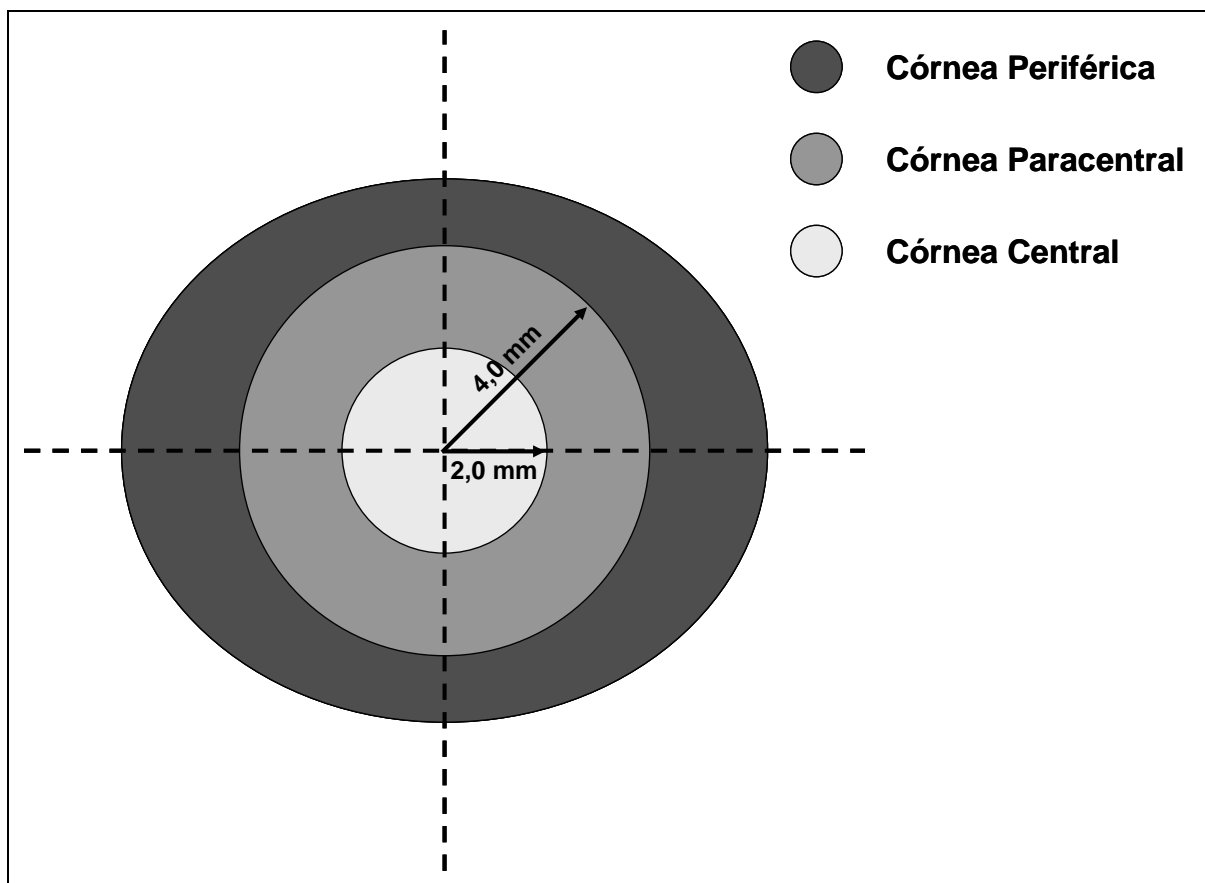


Figura 4.1.- Esquema de la córnea central, paracentral y periférica.

Las principales diferencias entre la córnea central y periférica se resumen en las siguientes:

1. Un aumento del espesor corneal hacia la periferia, de manera que la córnea es más delgada en el centro (de 470 a 550 μm ⁴⁶) que en su periferia cerca del limbo (aproximadamente 800 μm).⁴⁷
2. Un aplanamiento del radio de curvatura anterior corneal desde el centro hacia la periferia, siguiendo una curva esférica prolata con valores de excentricidad positivos entre 0 y 1.⁴⁸ Este cambio de curvatura se relaciona con un cambio en su potencia que es mayor en el centro. La curvatura nasal suele ser más plana que la temporal.^{49,50}
3. A nivel epitelial el epitelio periférico que tiene de 2 a 3 capas más de células (de 5 a 7 capas celulares de epitelio escamoso estratificado en el centro con un grosor de 50 a 56 μm frente a 8 o 10 capas en el epitelio periférico).⁵¹ Otras diferencias entre el epitelio central y periférico son diferente densidad de células epiteliales superficiales⁵² (1.098 ± 12 cel/ mm^2 en el centro frente a 812 ± 297 cel/ mm^2 y 785 ± 2.263 cel/ mm^2 en la periferia superior e inferior respectivamente), y de células basales epiteliales⁵³ (6.262 ± 568 cel/ mm^2 en el centro frente a 7.010 ± 1.081 cel/ mm^2 en la periferia). El diámetro en las células epiteliales superficiales ($36,6\pm 1,6$ μm centrales frente a $19,9\pm 1,6$ μm periféricas) y de las células basales ($17,1\pm 0,8$ μm centrales frente a $10,8\pm 0,8$ μm periféricas)⁵⁴ también es diferente. Además en el epitelio periférico se

encuentran las células dendríticas presentadoras de antígenos (células de Langerhans) mientras que el epitelio central está exento de este tipo de células.

4. La membrana de Bowman presenta un mayor grosor en la periferia.⁵⁵
5. El estroma también es más grueso en la córnea periférica (500 a 540 μm en el centro hasta 700 μm en la periferia)⁵¹ con mayor densidad de queratocitos. La proximidad de vasos sanguíneos y linfáticos en la periferia explica la presencia de infiltración de células inflamatorias y concentración de inmunoglobulinas, como por ejemplo, el aumento en la densidad de células presentadoras de antígenos, células dendríticas o de Langerhans en la periferia corneal^{56,57} (34 ± 3 cel/ mm^2 centrales frente a 98 ± 8 cel/ mm^2 en la periferia).
6. En el endotelio destaca un aumento en la concentración de células endoteliales hacia la periferia. Se estima un aumento del 5% en la densidad de células endoteliales en la córnea paracentral (2.863 ± 211 cél/ mm^2) respecto de la concentración en la córnea central (2.712 ± 256 cél/ mm^2) y un aumento del 10% en la córnea periférica (2.982 ± 229 cél/ mm^2).¹⁴ Además se sabe que, las células endoteliales de la periferia pueden cambiar su tamaño y migrar hacia el centro de la córnea para reparar algunos defectos.¹⁴
7. La córnea periférica presenta menor densidad de terminaciones nerviosas⁵¹ que se concentran principalmente en los dos tercios centrales corneales.

8. Finalmente, la cornea central y paracentral es avascular mientras que la córnea periférica puede presentar cierto grado de vascularización a nivel del limbo esclerocorneal, considerándose fisiológico la presencia de vasos en una zona hasta 1,0 mm dentro de la córnea, especialmente en la zona periférica superior.²⁵

Estas diferencias anatómicas entre el centro y la periferia corneal han sugerido que la respuesta corneal a la hipoxia inducida por el uso de lentes de contacto puede ser diferente según la zona corneal afectada, proponiéndose que el edema corneal es mayor en el centro que en la periferia.¹⁷⁻²⁰ Por el contrario, otros trabajos proponen que el edema es mayor en la periferia¹⁶ que en el centro y existen trabajos que proponen un grado uniforme¹⁵ de edema que afectaría a toda la córnea de forma similar.

4.2.- LENTES DE CONTACTO Y PERMEABILIDAD AL OXÍGENO

Las lentes de contacto son un método de corrección óptica ampliamente utilizado en todo el mundo, estimándose que existían más 120 millones de usuarios de lentes de contacto en el año 2004.⁵⁸

En las últimas décadas⁵⁹ se ha producido un importante desarrollo de nuevos materiales, principalmente los hidrogeles de silicona que presentan un mayor aporte de oxígeno (Dk/t) que permitirían su uso prolongado induciendo menor grado de hipoxia, y por tanto, de edema corneal.⁶⁰⁻⁶²

Las lentes de contacto se fabrican con diferentes polímeros. La unión de monómeros de la misma naturaleza origina homopolímeros y si son de distintas clases dan lugar a copolímeros.⁶³

Existen diferentes clasificaciones de los materiales o polímeros empleados en la fabricación de lentes de contacto que se resumen en la tabla 4.1.⁶⁴ Generalmente se diferencian dos grandes familias; los materiales rígidos permeables a los gases (RPG) e hidrogeles o lentes blandas o flexibles que se fabricaban principalmente de HEMA, cuyas propiedades se modifican mediante la adición de otras moléculas y/o polímeros. Éstas últimas, a su vez, se pueden diferenciar en dos grandes grupos; los hidrogeles clásicos y los hidrogeles de silicona al presentar niveles de permeabilidad al oxígeno muy diferentes. Otros autores, prefieren diferenciar los hidrogeles de silicona en un nivel diferenciado de las lentes hidrofílicas al presentar niveles de transmisibilidad al oxígeno muy superiores.

Entre los parámetros más relacionados con las posibles complicaciones secundarias al uso de las lentes de contacto, destaca la permeabilidad (Dk) y la transmisibilidad (Dk/t) al oxígeno. La permeabilidad al oxígeno, se puede definir como la cantidad de oxígeno y de otros gases como el dióxido de carbono (CO₂), que pueden atravesar el polímero. Este parámetro suele determinarse en el laboratorio^{66,67} y depende básicamente del polímero y su estructura molecular.

1.- Lentes de Contacto Rígidas:

PMMA

2.- Lentes de Contacto Permeables:

CAB

Resinas de silicona

Siloxano-metacrilatos

Fluoro-siloxano-metacrilatos

3.- Lentes de Contacto Flexibles de Fluopolímeros**4.- Elastómeros de silicona****5.- Hidrogeles:**

No iónicos: LC Baja hidratación (Grupo I FDA)

LC Alta hidratación (Grupo II FDA)

Iónicos: LC Baja hidratación (Grupo III FDA)

LC Alta hidratación (Grupo IV FDA)

6.- Lentes híbridas:

Material RPG en el centro e hidrofílico en la periferia.

7.- Biopolímeros:

Polisacáridos y proteínas.

8.- Hidrogeles de silicona.

Tabla 4.1.- Clasificación de los materiales empleados en la fabricación de lentes de contacto. Baja hidratación < 50% de contenido en agua. Alta hidratación > 50% de contenido en agua. LC=Lente de contacto. (Adaptado de Contactología Aplicada, 2005).⁶⁴

Sin embargo, la cantidad de oxígeno que llega realmente a la córnea una vez colocada la lente de contacto dependerá de la permeabilidad al oxígeno del material y del espesor de la lente. Este parámetro recibe el nombre de transmisibilidad al oxígeno o Dk/t. En el caso de lentes RPG y en los hidrogeles de silicona el Dk/t depende principalmente del tipo de material y de su diseño que define el espesor de la lente y está condicionado por la cantidad de ametropía a corregir. Por su parte, en el caso de las lentes hidrofílicas clásicas el Dk/t depende además de su hidratación, que se expresa indicando el porcentaje de agua que contiene el polímero. A mayor contenido de agua, es decir, mayor hidratación, mayor Dk/t.

La clasificación de los valores de transmisibilidad al oxígeno, se resumen en la tabla 2. También se propone el uso del Porcentaje Equivalente de Oxígeno^{68,69} (EOP acrónimo del nombre en inglés Equivalent Oxygen Percentage) que refleja la concentración de oxígeno que recibe la córnea al utilizar la lente de contacto. Su valor es proporcional a la transmisibilidad o Dk/t y es menos empleado en clínica.

	Transmisibilidad al Oxígeno (Dk/t)	
	LCH	LC RPG
Baja	< 12	< 25
Media	13 – 25	25 – 50
Alta	> 26	> 51

Tabla 4.2.- Clasificación de las lentes de contacto en función de su Dk/t. LCH= lente de contacto hidrofílica. LC RPG= lente de contacto rígida permeable a los gases. LC= lente de contacto. (Tomado de Contactología Aplicada, 2005).⁶⁴

4.3.- CRITERIO DE EDEMA

La palabra edema, del griego οίδημα, hinchazón y de οίδαω inflar⁷⁰, se define como una hinchazón blanda de una parte del cuerpo ocasionada por la serosidad infiltrada en el tejido celular.

Por tanto, es necesario definir el concepto de edema empleado en este trabajo, limitándolo al tejido corneal y centrándolo en el edema inducido por el uso de lentes de contacto.

4.3.1.- Edema corneal

En términos generales, la córnea se edematiza cuando los mecanismos de mantenimiento del nivel de deshidratación corneal fallan produciéndose un aumento de su espesor y una pérdida de su transparencia.⁷¹

Las causas de edema corneal son múltiples⁷¹, como consecuencia del fracaso endotelial por la pérdida del número de células endoteliales por debajo de 700-400 células por mm² ya sea por endoteliopatías primarias (distrofias como la distrofia endotelial de Fuchs, distrofia posterior polimorfa u otras, endoteliopatías congénitas y el síndrome iridocorneal endotelial principalmente) o debido a endoteliopatías secundarias, como consecuencia de procesos quirúrgicos (principalmente la cirugía de catarata y el trasplante de córnea), traumatismos o por el uso de lentes de contacto.

4.3.2.- Transparencia corneal

El estroma corneal esta compuesto por queratocitos y la matriz extracelular. Ésta, a su vez, formada por láminas de finas fibras de colágeno que se disponen paralelamente y el material extrafibrilar esta compuesto por proteoglicanos, es decir, proteínas unidas a glucosaminoglicanos (GAG). Estas moléculas, GAG, poseen una propiedad fundamental para la córnea ya que son hidrofílicas y mantienen la hidratación de la misma.

Para conseguir una estructura transparente estas fibras se encuentran separadas unas de las otras aproximadamente 30 nm. Además, la córnea necesita mantener un nivel de relativa deshidratación de aproximadamente el 78%.^{1,72} Esta deshidratación se consigue principalmente por la acción de las células endoteliales que actúan de forma pasiva y activa.

A nivel pasivo el endotelio se comporta como una barrera de difusión permitiendo el transporte activo de iones y el movimiento osmótico de agua del estroma hacia la cámara anterior.

El mecanismo activo que permite "sacar" agua del estroma se denomina "bomba endotelial" o "bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ". La bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ se localiza en la membrana basolateral de la célula endotelial, estimándose una concentración de 1,5 millones de bombas por célula. La célula también tiene un sistema de intercambio de $\text{Na}^+\text{-H}^+$ que permite introducir Na^+ en la célula mientras sale el H^+ . Para el funcionamiento de la bomba endotelial son necesarias varias enzimas (ATPasa- $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y la anhidrasa carbónica), bicarbonato (HCO_3^-), calcio, etc. que permiten el transporte de iones,

principalmente Na^+ , K^+ , H^+ entre el estroma y la cámara anterior para favorecer pequeñas diferencias de presión osmótica que conduzcan el agua del estroma hacia la cámara anterior.⁷³ El funcionamiento de la bomba endotelial no ha sido todavía completamente dilucidado.¹

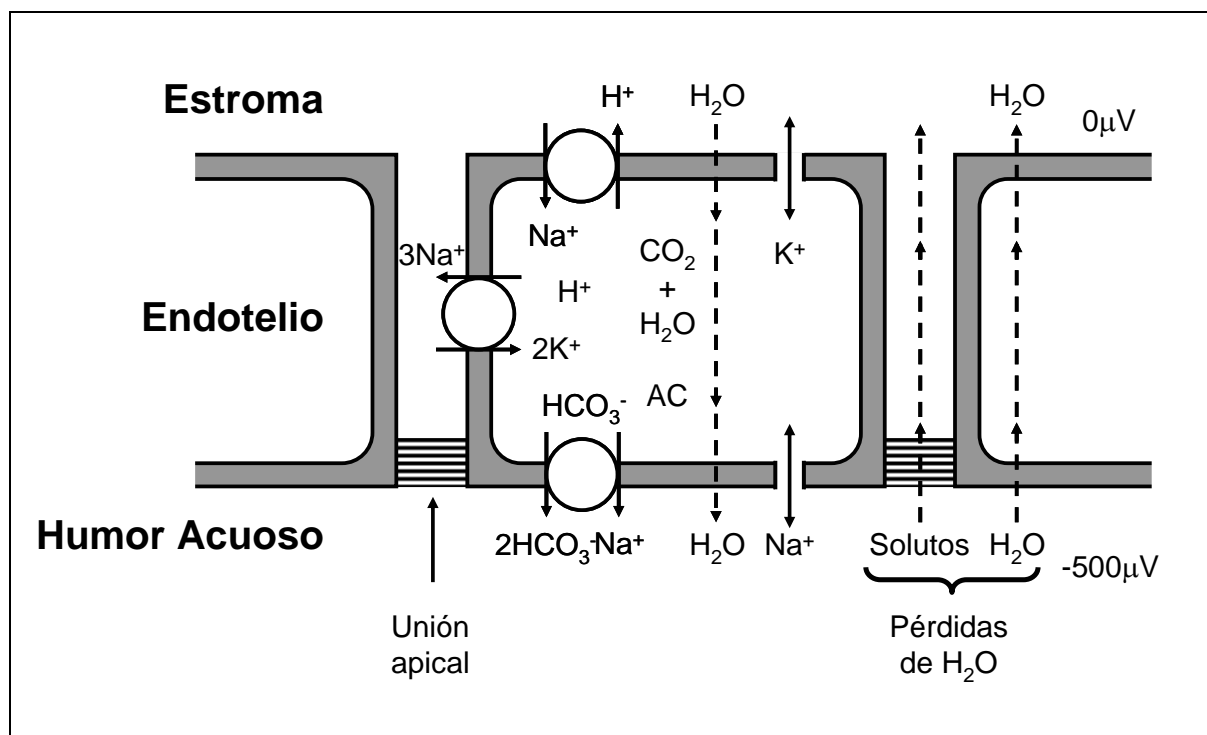


Figura 4.2.- Modelo de movimientos de iones y agua a través del endotelio corneal. La actividad de la bomba metabólica establece un gradiente osmótico que da lugar al movimiento de agua desde el estroma hacia el humor acuoso, equilibrando la entrada de agua en el estroma. AC= Anhidrasa carbónica. (Adaptada de: Alder fisiología del ojo, 2003).⁷³

El epitelio tiene una contribución menor en el mantenimiento de la deshidratación corneal al actuar como barrera de difusión para la película lagrimal.² La permeabilidad hídrica del epitelio es aproximadamente la mitad que la del endotelio.¹

Esta bomba endotelial permite un equilibrio entre la cantidad de agua que entra en el estroma (atraída por los GAG) y la cantidad de agua que sale (por presión osmótica en la bomba endotelial). Por este motivo, cuando los mecanismos de mantenimiento del nivel de deshidratación corneal fallan por el uso de lentes de contacto u otras condiciones⁷¹ se produce un edema corneal que induce un aumento del espesor corneal y la pérdida de la transparencia corneal.

4.3.3.- Etiología del edema corneal inducido por el uso de lentes de contacto

El uso de lentes de contacto induce edema corneal por hipoxia y cambios osmóticos en los fluidos.²⁰ Sin embargo, los mecanismos que provocan el edema corneal en los usuarios de lentes de contacto no están perfectamente dilucidados¹, aceptándose que el edema corneal inducido por el uso de lentes de contacto está influenciado por dos causas principales como consecuencia de los cambios metabólicos inducidos en la fisiología corneal en respuesta a la presencia de hipoxia provocada por la lente. En primer lugar por la acumulación de lactato producido por la actividad metabólica anaeróbica que se produce en las células epiteliales y en segundo lugar por los cambios en la función del endotelio como consecuencia de una disminución del pH y un aumento en la concentración de CO₂ que alteran el transporte de iones en el endotelio.^{1,74,75} Existe un razonable consenso en que el edema agudo en usuarios de lentes de contacto se debe al lactato, mientras que el edema crónico está más influenciado por el cambio en el pH endotelial.¹

También se ha demostrado que la hipoxia de la superficie corneal anterior induce una disminución del oxígeno en cámara anterior.^{76,77}

Otros factores^{11,78} que contribuyen a la aparición de edema en los usuarios de lentes de contacto son el aumento en la temperatura de la película lagrimal, cambios en la osmolaridad lagrimal, el grado de humedad ambiental relativa y la acumulación de dióxido de carbono en la lágrima y córnea.

4.3.4.- Criterios de edema corneal empleados en el uso de lentes de contacto

Desde el punto de vista clínico el grado de edema corneal se describe indicando el aumento del espesor corneal, en tanto por ciento, respecto del valor paquimétrico basal. Con este criterio se han descrito varios niveles de cambio en el espesor corneal que sirven de referencia para la interpretación clínica del edema corneal:

1. **Variaciones circadianas del espesor corneal.** Se han descrito variaciones en el espesor corneal entre el 1% y el 2% que se consideran fisiológicas como consecuencia de los cambios habituales en la hidratación corneal a lo largo del día.⁴⁶
2. **Edema corneal fisiológico por el sueño.** Existen numerosos trabajos que han descrito el porcentaje de edema fisiológico inducido por el sueño, existiendo un razonable consenso en situarlo en un porcentaje aproximado del 4% con una variabilidad desde el 3% al 8%.⁷⁹⁻⁸²
3. **Edema para un uso seguro de lentes de contacto.** Holden y Mertz³ propusieron en 1984 los límites de transmisibilidad al oxígeno para un uso seguro de las lentes de contacto, fijando un grado de edema inferior al 4%

para el uso diario de lentes de contacto y del 8% para el uso prolongado. Si bien, este límite del 8% supera el grado de edema que provoca cambios estructurales en la córnea¹¹ que se describe en el apartado siguiente. El motivo de fijar este porcentaje de edema en el 8% se ha justificado en la imposibilidad de disponer de materiales con permeabilidad al oxígeno suficiente que provoquen un edema en uso prolongado del 4%. Holden y Mertz³, argumentan que un edema nocturno del 8% disminuiría rápidamente en las primeras horas del día. Sin embargo, existe un razonable consenso en que un edema superior al 6%¹¹ induce cambios importantes tanto fisiológicos como anatómicos en la córnea (ver apartado siguiente).

Por otro lado, la hipoxia crónica inducida por el uso de lentes de contacto, aún con grados de edema seguros, provoca cambios corneales a medio y largo plazo^{25,34,52} que se traducen en la aparición de diferentes complicaciones y alteraciones oculares.

4. **Edema que induce cambios fisiológicos y/o anatómicos en la córnea.** Un porcentaje de edema del 6%¹¹ causa cambios corneales estructurales y fisiológicos que recomiendan sustituir o suspender el uso de las lentes de contacto. Estas alteraciones pueden aparecer en usuarios de lentes de contacto en uso diario después de 5 años de porte o en régimen prolongado después de sólo 2 años.¹¹

5. **Edema que afecta a la transparencia corneal.** El edema corneal afecta a la distribución de las fibras de colágeno provocando una disminución en la transmisibilidad de la luz de la córnea⁸³ tanto mayor cuanto mayor grado de edema muestre la córnea (si bien la relación no es lineal). También, se ha demostrado que la cantidad de dispersión de la luz (scattering) depende de la localización del edema, de manera que un ligero edema anterior induce una dispersión intensa mientras que un edema posterior elevado provocará una dispersión de la luz ligera.⁸⁴

Desde el punto de vista clínico un edema corneal mayor del 11% puede afectar a la función visual, disminuyendo la sensibilidad al contraste, especialmente en las frecuencias espaciales bajas y medias.⁸⁵

Otro criterio de edema corneal, especialmente empleado en la evaluación previa a la cirugía de cataratas en pacientes con distrofia endotelial de Fuchs (córnea guttata), recomienda combinar la facoemulsificación con queratoplastia en pacientes con paquimetrías superiores a 600 o 640 micras.⁸⁶⁻

⁸⁸ Este criterio, podría significar que un edema corneal cercano al 12% sería clínicamente significativo asumiendo un espesor corneal normal de 535 ± 31 μm (95%IC de 473 hasta 595 μm)⁴⁶, en consonancia con el porcentaje de edema que disminuye la función visual. Si bien, la variabilidad en el espesor corneal normal, desde de 473 μm hasta 595 μm , dificulta fijar un criterio paquimétrico como valor de edema significativo.

4.4.- PREVALENCIA DEL EDEMA CORNEAL INDUCIDO POR EL USO DE LENTES DE CONTACTO

El uso de lentes de contacto provoca un edema corneal principalmente por disminuir el aporte de oxígeno a la córnea. El 80% del consumo de oxígeno lo realizan a partes iguales el epitelio y el estroma (95% del volumen corneal) mientras que el 20% restante lo realiza el endotelio (5% del volumen corneal).²⁵ Esta hipoxia causa serios cambios en la estructura y función corneal cuando provoca un edema corneal superior al 6%^{11,89} y se relaciona con diferentes complicaciones como se ha descrito anteriormente.

La gran variabilidad en el grado de edema fisiológico^{46,79-82,90,91} y el adelgazamiento corneal, tanto epitelial como estromal, secundario al uso de lentes de contacto⁹²⁻⁹⁴, hace difícil disponer de cifras o valores exactos de prevalencia del edema corneal en usuarios de lentes de contacto. Pero se puede afirmar que todos los usuarios de lentes de contacto, especialmente aquellos que utilizan lentes de hidrogel convencional con baja permeabilidad al oxígeno⁹⁵ presentan un mayor o menor grado de edema corneal crónico que dependerá de las características físicas de la lente utilizada, principalmente de su transmisibilidad al oxígeno, y del uso, ya sea diario, prolongado, etc. de manera que a mayor uso mayor grado de edema corneal.

Esta ausencia de lentes de contacto que no induzcan hipoxia corneal ha provocado que se definan unos niveles de transmisibilidad al oxígeno que permitan un uso seguro de las lentes de contacto induciendo un grado de edema corneal similar al edema fisiológico inducido por el sueño.³

Régimen de Uso	Transmisibilidad al Oxígeno (Dk/t)
Diario	$24,1 \pm 2,7 \times 10^{-9}$
Prolongado (Edema 8%)	$34,3 \pm 5,2 \times 10^{-9}$
Prolongado (Edema 4%)	$87,1 \pm 3,3 \times 10^{-9}$

Tabla 4.3.- Valores de requerimiento de oxígeno calculados para un uso seguro de las lentes de contacto. (Tomado de Holden BA, Mertz GW, 1984).³

El edema corneal fisiológico inducido por el sueño se ha estudiado en diferentes especies, tanto en humanos^{3,79,81,82} como en primates⁹⁶, conejos^{97,98} y gatos.⁹⁹ Este cambio en el espesor corneal está relacionado con diferentes factores entre los que se han destacado la hipoxia inducida por la oclusión de los párpados y la evaporación de la película lagrimal durante el sueño^{3,79-82} que inducen un metabolismo anaeróbico, una hipotonicidad de la película lagrimal, cambios en el pH, cambios en el metabolismo del lactato, acidosis corneal, etc. que alteran la conductividad endotelial favoreciendo la entrada osmótica de agua.^{1,98,100}

En humanos se ha descrito una gran variabilidad en el porcentaje de edema corneal fisiológico inducido por el sueño, con valores entre el 3% y el 8%^{46,79-82}, si bien algunos autores han descrito un edema fisiológico, sin usar lentes de contacto, de hasta el 12,6%.⁸² Existe un razonable consenso en aceptar un valor de edema fisiológico en torno al 4% aproximadamente, con el que se han definido los niveles mínimos de permeabilidad al oxígeno necesarios tanto para uso diario como para uso prolongado de lentes de contacto.^{3,101} Por tanto, se acepta como seguro un uso de lentes de contacto que induzca un edema inferior al 4%.

4.5.- MÉTODOS DE MEDIDA DEL EDEMA CORNEAL

Existen diferentes trabajos que proponen técnicas de laboratorio para medir el grado de hipoxia corneal mediante la concentración lagrimal de algunas enzimas¹⁰² o la presencia epitelial de determinadas sustancias¹⁰³ (nucleótidos reducidos de pirimidina, flavoproteína oxidada, etc.) que no se han popularizado, de manera que la medida clínica del edema corneal se realiza determinando el cambio en el espesor corneal o paquimetría después del uso de lentes de contacto. Este valor es considerado como un indicador apreciable de la tolerancia corneal al uso de lentes de contacto²⁵ y como medida del nivel de salud corneal exigido por la FDA para aprobar lentes de contacto en uso prolongado¹³, si bien algunos autores¹² consideran que el edema corneal inducido por el uso nocturno de lentes de contacto no es un buen predictor de complicaciones oculares relacionadas con su uso.

Existen numerosas técnicas de medida del espesor corneal, desde paquímetros ópticos, ultrasonidos o técnicas de imagen como Orbscan (análisis de sección óptica), OCT (tomografía de coherencia óptica) o Pentacam (cámara de Scheimpflug) con buena correlación entre sus medidas¹⁰⁴⁻¹¹¹, considerándose clásicamente a la paquimetría ultrasónica como "gold standard" para determinar la paquimetría corneal.

Sin embargo, la paquimetría ultrasónica requiere el contacto entre la córnea y la sonda por lo que es necesario el uso de anestesia tópica. Por este motivo se han propuesto nuevas técnicas no invasivas¹⁰⁴⁻¹¹¹, principalmente basadas en el análisis de imagen, para realizar esta medida clínica.

Tradicionalmente, los estudios realizados para determinar el grado de edema corneal inducido por diferentes tipos de lentes de contacto suelen determinar el espesor corneal basal mediante alguna de las técnicas paquimétricas descritas para, después de utilizar la lente de contacto en las condiciones determinadas, volver a medir el espesor corneal y calcular la diferencia que suele expresarse en términos porcentuales. Así, a mayor porcentaje de edema corneal inducido peor transmisibilidad al oxígeno y por tanto, la lente de contacto estudiada podrá provocar mayores complicaciones o efectos secundarios.

Los principales inconvenientes que presenta la medida del espesor corneal para determinar el edema inducido por el uso de lentes de contacto son los cambios de espesor corneal fisiológicos⁸⁰⁻⁸² a lo largo del día, los relacionados con cambios hormonales o factores físicos como la temperatura o humedad relativa que pueden afectar a la hidratación corneal.^{11,78}

Además, con la instrumentación actual, para determinar el edema corneal inducido por lentes de contacto, estas deben retirarse de la superficie corneal de manera que no se disponen de métodos no invasivos que permitan monitorizar el cambio en el espesor corneal inducido por el uso de lentes de contacto con ellas ubicadas sobre la córnea.¹¹²

Y esto es importante, ya que la manipulación de las lentes de contacto puede inducir microtraumatismos epiteliales¹¹³ que pueden modificar la hidratación corneal limitando la fiabilidad de los estudios a medio y largo plazo y también dificultan el enmascaramiento, tanto del investigador como del usuario, puesto que las lentes

presentan características físicas, como diámetro, color, rigidez, etc. diferentes que permiten su identificación por parte del usuario o del investigador.

4.6.- TRASCENDENCIA CLÍNICA DEL EDEMA CORNEAL INDUCIDO POR LENTES DE CONTACTO

El grado de hipoxia inducido por el uso de lentes de contacto está relacionado con diferentes complicaciones, como por ejemplo hiperemia limbar²⁸ que se ha identificado como un factor de riesgo para desarrollar vascularización corneal o pannus^{28,32} presente en usuarios de lentes de contacto de baja permeabilidad^{3,28,34}, si bien, su principal trascendencia clínica es la pérdida de la transparencia de la córnea.

Su importancia clínica es relevante ya que la determinación del edema corneal inducido es uno de los resultados exigidos¹³ por la FDA en los estudios previos a la autorización y comercialización de nuevas lentes que van a utilizarse de forma prolongada (durante el sueño), tal y como se ha señalado anteriormente.

En resumen, la hipoxia inducida puede provocar cambios a nivel celular que se traducen en alteraciones clínicas evidenciables en los usuarios de lentes de contacto, entre los que destacan:

1. A nivel celular la hipoxia provoca estrés epitelial que induce la producción de mediadores de inflamación, que provocan la apoptosis prematura de los queratocitos.^{114,115} Estos cambios pueden explicar el adelgazamiento corneal, epitelial y estromal⁹³, descrito a partir del segundo año de uso de lentes

hidrofílicas que hacen difícil cuantificar el edema.²⁵ En usuarios de lentes RPG también se proponen factores mecánicos para explicar este adelgazamiento corneal, presente a las pocas semanas de uso.¹¹⁶

Además, la hipoxia favorece el metabolismo anaeróbico con el acúmulo de lactato y/o ácido carbónico, favoreciendo la hipercapnia lagrimal, y su acúmulo tanto a nivel epitelial como estromal, disminuyendo el pH corneal, de manera que se altera la función que mantiene el equilibrio hídrico corneal¹¹⁷ y disminuye la unión intercelular en el epitelio.^{118,119} También, se encuentra una asociación entre el edema corneal y fenómenos inflamatorios relacionados con el metabolismo de prostaglandinas que pueden ser responsables de cambios fisiopatológicos como la neovascularización corneal.²⁵

2. A nivel clínico destaca un incremento en el riesgo de sufrir una queratitis infecciosa¹²⁰, la presencia de microquistes epiteliales^{11,92,117,121,122} vacuolas^{117,123}, queratitis punteada¹²⁴, estrías⁸⁹ y pliegues estromales¹¹⁷, hiperemia limbar^{28,29}, la presencia de vascularización corneal^{32,33}, insuficiencia límbica³⁴⁻³⁶, infiltrados corneales periféricos^{37,38}, úlceras periféricas³⁹ alteraciones endoteliales^{117,125,126} disminución de la sensibilidad corneal (hipoestesia)¹²⁷ etc. que pueden comprometer la anatomía y la función corneal a medio o largo plazo.²⁵

Dumbleton et al.³³ ha comunicado mayor presencia de neovascularización en usuarios de lentes de contacto de bajo Dk (etafilcon A) frente a usuarios de lentes de alto Dk (lotrafilcon A) después de sólo 3 meses de uso prolongado

en un estudio clínico prospectivo randomizado y enmascarado. Concluyendo, que la hipoxia, y no el efecto mecánico de la lente de contacto sobre el limbo es el principal factor que contribuye a la hiperemia limbar y a la vascularización corneal, puesto que las lentes de contacto de lotrafilcon A (hidrogel de silicona) tienen un mayor módulo de rigidez^{128,129} y presentaron menos neovascularización que las lentes de contacto de menor rigidez (etafilcon A). Sus resultados, están en consonancia con otros autores^{130,131} y con otros trabajos que encuentran una disminución de la vascularización readaptando lentes RPG de alta permeabilidad que presentan mayor rigidez que cualquier lente hidrofílica.¹³²

Por tanto, para minimizar las consecuencias clínicas de la hipoxia, los usuarios de lentes de contacto con elevados errores refractivos o aquellos que presenten grados incipientes de vascularización corneal podrían beneficiarse de la adaptación de lentes de contacto de alto Dk^{33,132,133}, para evitar o minimizar las complicaciones corneales relacionadas con la hipoxia inducida por el uso de las lentes de contacto.

5

**PACIENTES, MATERIAL
Y MÉTODO**

5.- PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.- DISEÑO

Diseño prospectivo, doble enmascarado y randomizado con una duración de dos semanas.

5.2.- SUJETOS

Se obtuvo el consentimiento informado de cada sujeto previamente al inicio del estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Universidad de Valladolid. Todos los sujetos fueron tratados acorde a la Declaración de Helsinki.¹³⁴

El estudio se diseñó para incluir 20 sujetos que cumplieran los requisitos de los criterios de inclusión/exclusión. Los usuarios de lentes de contacto retiraron sus

lentes previamente al comienzo del estudio un mínimo de 3 semanas y fueron readaptados con las lentes del estudio.

El tamaño muestral se calculó para contrastar la diferencia en el cambio del espesor corneal medido con paquimetría ultrasónica, Orbscan y OCT inducido por el uso de lentes de contacto en un mismo individuo fijando una potencia $(1-\beta)$ (probabilidad de detectar un efecto verdadero) superior al 85% con un nivel de significación (α) (probabilidad de detectar un efecto falso) del 5% y teniendo en cuenta el tamaño del efecto (calculado a partir de la diferencia de las medias poblacionales y de la desviación estándar estimada de la variable diferencia entre las mediciones apareadas), añadiendo como porcentaje de pérdidas, un 15% de pacientes^{135,136} y la variabilidad interna de cada una de las técnicas paquimétricas empleadas en el estudio (paquimetría ultrasónica, Orbscan y OCT).

Con estas condiciones el tamaño muestral mínimo calculado fue de 11 sujetos para las medidas con OCT, 13 con Orbscan y de 20 con paquimetría ultrasónica, tomando el mayor como muestra a incluir.

5.2.1.- Criterios de inclusión

- Sujetos adultos sanos.
- Edad comprendida entre los 18 y 30 años.
- Refracción subjetiva en equivalente esférico comprendida entre $\pm 6,00$ D, astigmatismo menor de 2,00 D y anisometropía menor de 1,00 D.
- Que entendiesen y firmasen el consentimiento informado (Anexo I).

- Comprometerse a utilizar las lentes de contacto del estudio de forma prolongada durante 7 días.
- Comprometerse a cumplir el protocolo de visitas durante los 15 días del estudio.
- No existir ninguna contraindicación para el uso de lentes de contacto recogidas en los criterios de exclusión.

5.2.2.- Criterios de exclusión

- Astigmatismo mayor de 2,00 D y/o anisometropía mayor de 1,00 D.
- Enfermedad de la superficie ocular como síndrome de ojo seco, CPG, opacidad corneal, infección, defectos epiteliales recurrentes, queratocono, uveítis u otras.
- Cualquier otra patología ocular o sistémica que limitase el uso de lentes de contacto en general, como diabetes, artritis, hiper o hipotiroidismo, entre otros.
- Incapacidad para una correcta higiene personal.
- Menopausia, embarazo y lactancia.
- Aplicación de medicación tópica.
- Medicación sistémica que puedan afectar al uso de lentes de contacto (ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, antiparinsonianos, antihistamínicos, anticolinérgicos, antihipertensivos arteriales).
- Incapacidad de cumplir el protocolo de las visitas de revisión.

5.2.3.- Criterios para abandonar el estudio

- Cualquier paciente podía abandonar el estudio cuando lo deseara sin necesidad de dar explicaciones.
- Retirada de cualquiera de las lentes de contacto o suspensión de su porte.
- Aparición de patología ocular incompatible con el uso de lentes de contacto.
- Incumplimiento del protocolo de las visitas de revisión.
- Cumplimiento de alguno de los criterios de exclusión a lo largo del estudio.

5.3.- LENTES DE CONTACTO

Los sujetos utilizaron las lentes de contacto en la modalidad de uso prolongado (sin retirar durante el sueño). Se adaptó de forma randomizada una lente de contacto de alta permeabilidad (lotrafilcon A, Focus Night & Day, Ciba Vision; Dk = 175) en un ojo y una lente de baja permeabilidad (etafilcon A, Acuvue 2, Johnson & Johnson Vision Care; Dk = 33) en el otro ojo. Así, los sujetos utilizaron ambas lentes de contacto, una en cada ojo, durante la duración del estudio.

LC	Radio	Diámetro	Espesor *	Hidratación	Dk	Potencia (D)
Lotrafilcon A	8,60 mm	13,80 mm	0,080 mm	24%	175	+2,00 a -4,75
Etafilcon A	8,40-8,80 mm	14,00 mm	0,084 mm	58%	33	+2,00 a -4,75

Tabla 5.1.- Parámetros de las lentes de contacto utilizadas en el estudio. * Espesor central para una lente de contacto de -3,00 D.

Las características de las lentes de contacto se recogen en la Tabla 5.1. Las diferencias en la permeabilidad al oxígeno (Dk) de ambas lentes se supone que inducirán diferentes niveles de hipoxia y por tanto, diferente nivel de edema corneal determinando que paquímetro (Orbscan, OCT o US) permite detectar estas diferencias.

Un investigador independiente realizó la randomización y otro adaptó las lentes de contacto y realizó las revisiones de la superficie ocular durante el estudio.

5.4.- CRITERIO DE EDEMA

El criterio empleado para determinar el grado de edema inducido por el uso de lentes de contacto fue el cambio en el espesor corneal después de utilizar cada lente de contacto, expresado en tanto por ciento respecto del espesor basal.

5.5.- INSTRUMENTACIÓN

El espesor corneal fue medido con Orbscan II (Bausch & Lomb, version 3.12, Rochester NY), OCT (OCT 3, version 4.0.1, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California) y con paquimetría ultrasónica (US) (Sonogage Inc., Cleveland, Ohio; calibrado por el fabricante).

La paquimetría OCT se realizó después del Orbscan, mientras que la paquimetría US fue realizada después del Orbscan y OCT para evitar posibles cambios corneales como consecuencia del anestésico o del contacto de la sonda con la superficie corneal.

5.5.1.- Orbscan

La paquimetría con Orbscan se realizó tres veces consecutivas en cada córnea durante cada visita del estudio. Se realizó de forma estándar siguiendo las recomendaciones del fabricante que han sido descritas en la literatura¹⁰⁸⁻¹¹¹. El software del Orbscan analiza automáticamente 240 datos por cada sección corneal registrada y calcula el espesor corneal en cada punto realizando la diferencia en elevación entre las superficies corneales anterior y posterior. Para determinar el espesor corneal, el software utiliza un algoritmo que multiplica el espesor corneal por un factor acústico de 0,92.

La media de las tres medidas en cada córnea se usó como valor final. La paquimetría con Orbscan fue realizada por el mismo explorador.

5.5.2.- Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La tomografía de coherencia óptica (OCT 3) es una técnica de imagen no invasiva que utiliza luz infrarroja para obtener una imagen de alta resolución de una sección "in vivo" de la córnea¹¹¹, nervio óptico o retina.¹³⁹ El equipo Stratus OCT 3 dispone de un software que permite medir la distancia entre los límites anterior y posterior de la sección corneal. Las medidas del espesor corneal central en micras se obtienen utilizando el "scan profile protocol", colocando el cursor en los picos de las superficies anterior y posterior en la imagen obtenida que se corresponde con un escaneo de poco más de 1,0 mm de córnea.¹⁴⁰ En la figura 5.1 se representa el scan del OCT con la lente de contacto sobre la superficie ocular de manera que se puede identificar los picos de la lente y las superficies corneales anterior y posterior.

Se realizaron tres medidas de cada córnea en cada visita, utilizando la media como valor final. Las tomografías se realizaron por el mismo investigador de forma enmascarada (desconociendo la lente de contacto portada en cada ojo) en cada visita del estudio.

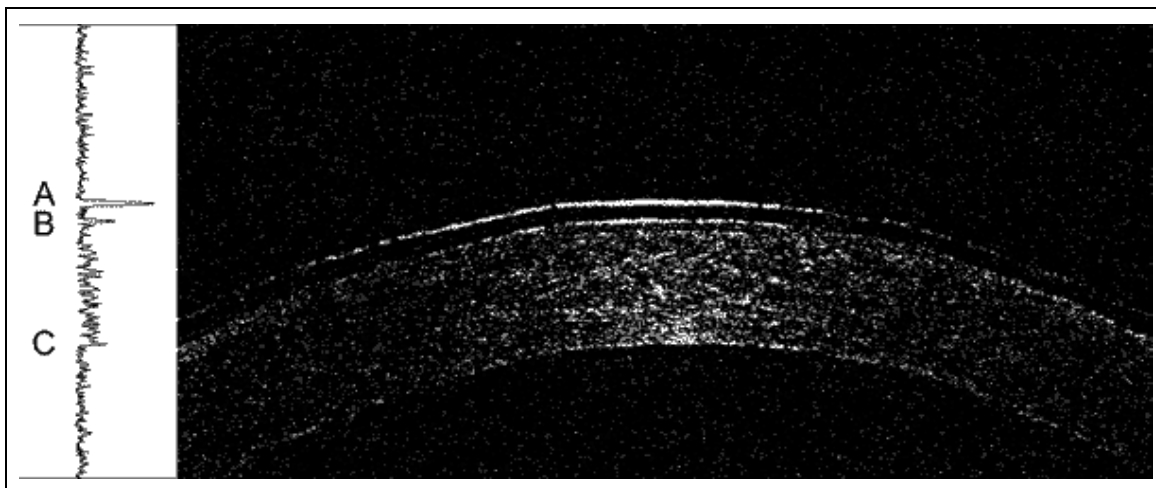


Figura 5.1.- Scan obtenido con el OCT de la sección corneal sin retirar la lente de contacto. A la izquierda se representa el perfil del scan. A corresponde con el pico de la lente de contacto. B corresponde con la superficie corneal anterior. C corresponde con la superficie corneal posterior. El espesor corneal se obtiene por la distancia entre B y C. A la derecha se aprecia la sección de la córnea con la lente de contacto.

5.5.3.- Paquimetría ultrasónica.

La paquimetría ultrasónica (US) se obtuvo en la primera visita del estudio (7 días antes de adaptar las lentes de contacto) y en la última visita (después de 7 días de uso prolongado de las lentes de contacto) inmediatamente después de retirar las lentes y realizar el Orbscan y el OCT. Se midió el espesor corneal en cinco localizaciones diferentes, en el centro y periféricamente a aproximadamente 2,5 mm

del limbo, en la zona superior, inferior, nasal y temporal de la córnea. En cada posición se realizaron 5 medidas, tomando el valor medio como valor final.

Previamente a la medida, la córnea fue anestesiada con una gota de tetracaína clorhidrato y oxibuprocaina (Colircusi anestésico, Alcon-Cusi). La sonda se aplicó perpendicularmente a la superficie corneal en las cinco localizaciones corneales (central, superior, inferior, nasal y temporal) por el mismo experimentador en todas las visitas del estudio.

5.6.- PROCEDIMIENTO – CALENDARIO DE VISITAS

El estudio se dividió en cinco visitas a lo largo de dos semanas. En la primera visita (día 0) los participantes fueron seleccionados en función de los criterios de inclusión/exclusión. Se explicó el estudio, se entregó una hoja de información (Anexo II) por escrito, se resolvieron las dudas de los sujetos y se obtuvo el consentimiento informado (Anexo I).

Inmediatamente después se completó una exploración optométrica registrando la agudeza visual, queratometría, refracción subjetiva, exploración biomicroscópica del polo anterior y se obtuvieron los valores basales de paquimetría corneal con el Orbscan, OCT y US en último lugar.

En las segunda (día 3) y tercera visita (día 7) se obtuvo la paquimetría corneal con el Orbscan y el OCT sin utilizar ningún tipo de lente de contacto. En la tercera visita, después de obtener la paquimetría corneal se adaptaron las lentes de contacto de alta y baja permeabilidad randomizando y enmascarando el ojo que portó cada lente

de contacto por un investigador independiente comprobando la adaptación de cada lente (movimiento, centrado, ausencia de material entre lente y córnea, AV, etc.). Las lentes de contacto se portaron de forma prolongada (sin retirar durante el sueño) durante 7 días.

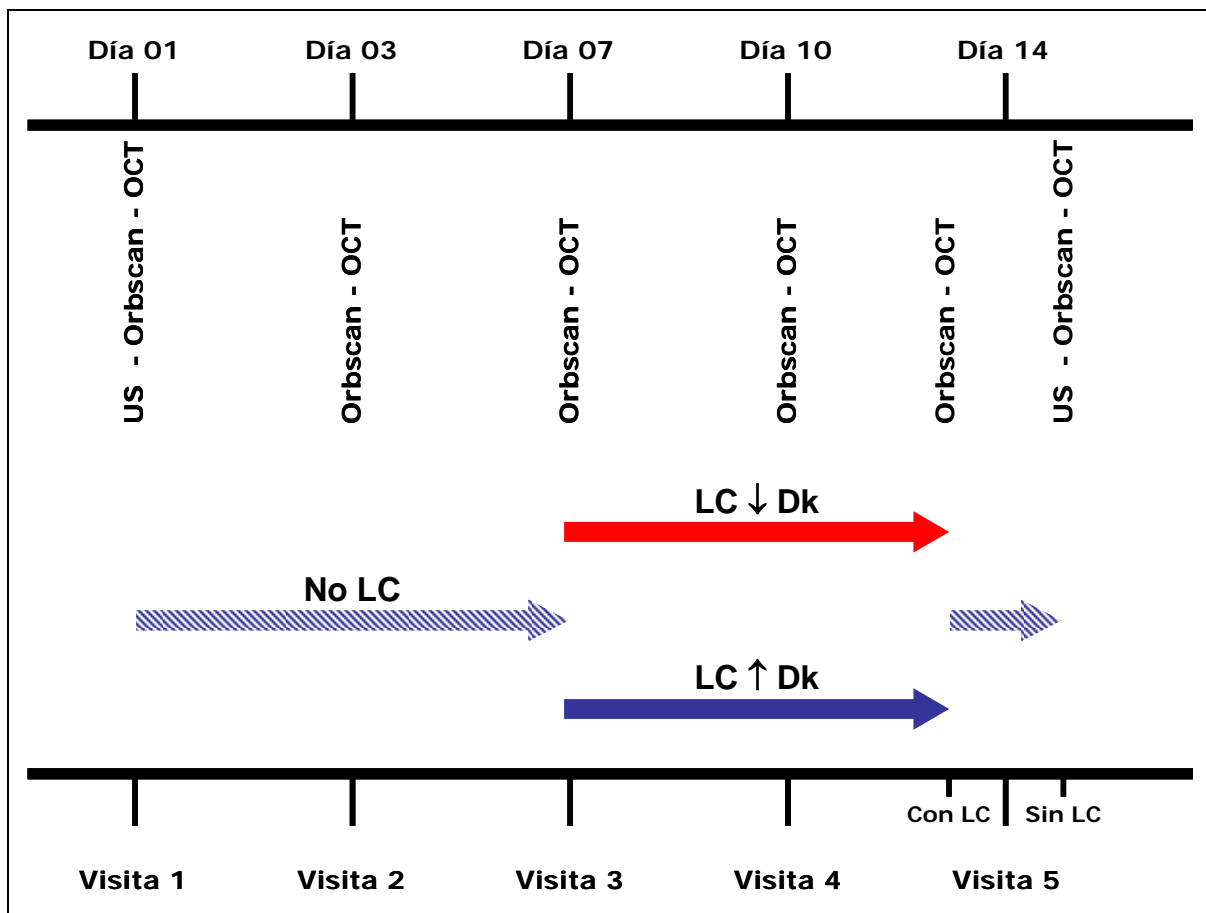


Figura 5.2.- Representación esquemática del calendario de visitas programadas durante el estudio.

LC= lente de contacto.

Durante la cuarta visita (día 10, después de usar las lentes de contacto durante 3 días de forma prolongada) se realizó el Orbscan y el OCT sin retirar las lentes. Durante la quinta visita, (día 14, después de usar las lentes de contacto durante 7 días de forma prolongada) se realizó la paquimetría con el Orbscan y el OCT primero sin retirar las

lentes e inmediatamente después de retirarlas. En último lugar se obtuvo la paquimetría US en las cinco posiciones corneales (central y periféricas).

Durante la tercera, cuarta y quinta visita un investigador independiente evaluó la adaptación de las lentes de contacto descartando complicaciones o problemas de adaptación.

Todas las visitas programadas durante el estudio se realizaron entre las 16:00 y 20:00 horas, por ser el momento del día en el que la córnea es más estable fisiológicamente y presenta menores variaciones paquimétricas^{46,80,82,141,142}, si bien otros autores no encuentran cambios significativos en el espesor corneal a lo largo del día.^{143,144}

5.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el programa SPSS 13,0 para Windows (SPSS Inc Chicago IL). El análisis estadístico se realizó de forma enmascarada, de manera que el equipo estadístico analizó los resultados sin saber que lente de contacto era la lente de alto o de bajo Dk.

5.7.1.- Acuerdo entre la paquimetría con Orbscan, OCT y US

Se comparó el valor de paquimetría corneal central obtenida con Orbscan, OCT y US antes (córneas sin edema) y después (córneas con edema) de utilizar las lentes de contacto para determinar si el cambio en el espesor corneal depende de la técnica empleada para la medida paquimétrica. La relación entre la paquimetría central del

Orbscan, OCT y US se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson tomando un valor de $P < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Se comparó el valor de paquimetría corneal periférica obtenida con Orbscan y US antes (córneas sin edema) y después (córneas con edema) de utilizar las lentes de contacto para determinar si el cambio en el espesor corneal periférico depende de la técnica empleada para la medida paquimétrica. La relación entre la paquimetría periférica obtenida con US y Orbscan se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson tomando un valor de $P < 0,05$ como estadísticamente significativo.

El grado de acuerdo entre la paquimetría Orbscan, OCT y US previa y posteriormente al uso prolongado de lentes de contacto se evaluó utilizando el análisis propuesto por Bland y Altman.¹⁴⁵ Las diferencias entre las medidas de ambas técnicas se representan frente a su valor medio. Los límites de acuerdo se calculan con la media más-menos dos desviaciones estándar ($\text{media} \pm 2 \text{ DS}$).

5.7.2.- Repetibilidad de las medidas paquimétricas (centrales y periféricas)

La repetibilidad de las medidas paquimétricas central (Orbscan, OCT y US) y periféricas (Orbscan y US) se determinó tanto en córneas sin edema como en córneas con edema inducido por el uso de lentes de contacto para determinar si el grado de edema corneal interfiere en la repetibilidad de la técnica empleada para la medida paquimétrica. También se determinó la repetibilidad de la medida del espesor corneal central con sin lente, obtenida con Orbscan y OCT, para determinar si la

realización de la medida con la lente de contacto insertada afecta a la repetibilidad de la técnica.

Se determinó el coeficiente de repetibilidad de las técnicas paquimétricas en las cinco posiciones corneales (cornea central y periférica) siguiendo las recomendaciones de Bland-Altman.¹⁴⁵ Para calcular el coeficiente de repetibilidad se utilizaron 3 medidas de Orbscan, OCT y US. En el caso de la paquimetría US se utilizaron las medidas centrales eliminando la mayor e inferior de las cinco medidas obtenidas en cada posición corneal. La significación estadística se determinó utilizando la t de Student para datos apareados, tomando un valor de $P < 0,05$ como diferencia significativa.

5.7.3.- Validación pruebas clínicas para la detección de diferencias en el espesor corneal (edema) inducidas por cada tipo de lentes de contacto

Se realizó la prueba t de Student para datos apareados en cada visita para detectar si existen diferencias en el espesor corneal de cada ojo (central y periférico), medido con Orbscan, OCT y US, relacionadas con la lente de contacto portada. Se realizó un análisis de la varianza para medidas repetidas (Re-ANOVA) con corrección de Bonferroni para detectar si las diferencias en el espesor corneal son atribuibles al tipo de lente utilizada en cada ojo incluyendo las medidas paquimétricas previas al uso de las lentes de contacto, las medidas realizadas con las lentes puestas y las realizadas inmediatamente después de retirarlas. Se tomó un valor de $P < 0,05$ como diferencia significativa.

Finalmente, se realizó un análisis Re-ANOVA para detectar si existen diferencias en el grado de edema corneal, medido con US y Orbscan, entre el centro y la periferia (superior, inferior, nasal y temporal) de la córnea y también para determinar si el edema corneal atribuible a cada tipo de lente de contacto es diferente entre el centro y la periferia corneal. Un valor de $P < 0,05$ se consideró como significativo.

5.8.- ESTUDIO PILOTO VIABILIDAD PARA LA MEDIDA DEL ESPESOR CON Y SIN LENTE DE CONTACTO CON OTRAS TÉCNICAS DE MEDIDA

A la vista de los resultados y la aparición en el mercado de nuevos equipos y/o técnicas no invasivas para el estudio de la córnea, entre los que destacan la tecnología OCT (con el OCT 3D Topcon y el OCT Visante de Carl Zeiss) así como la microscopía confocal corneal (Confoscan4, NIDEK) se decidió realizar un estudio piloto que permitiera estudiar si estos equipos pueden ser útiles para la medida del espesor corneal sin retirar la lente de contacto de la superficie ocular.

Por ese motivo se solicitó a las casas comerciales la cesión de estos equipos para realizar este estudio piloto que permitiera identificar la capacidad para medir el espesor corneal sin retirar la lente de contacto en diferentes zonas corneales. Los equipos fueron cedidos dos semanas.

5.8.1.- Pacientes

Se han explorado 20 ojos de 10 sujetos voluntarios sanos, sin alteraciones en la superficie ocular.

5.8.2.- Procedimiento

Se realizó la exploración con el OCT (OCT 3D Topcon y OCT Visante Carl Zeiss) sin lente de contacto. Inmediatamente después se adaptó una lente de contacto desechable estándar y, tras 5-10 minutos de espera se repitió la exploración corneal sin retirar la lente de la superficie ocular. Este periodo de tiempo permitió eliminar el lagrimeo corneal reflejo por la inserción de la lente de contacto.

La microscopía confocal (Confoscan 4 NIDEK) se realizó con la lente de contacto después de la realización del OCT corneal por ser la prueba más incómoda para los pacientes.

5.8.3.- Equipos

El equipo 3D OCT-1000 (Topcon) combina la tecnología OCT con un retinógrafo no midriático incorporando un procesado de la imagen mediante una tecnología de alta velocidad denominada Dominio Fourier OCT que permite el escaneo de la retina sin que se haya reportado su utilidad para medir el espesor corneal.

Sólo 5 sujetos (10 ojos) realizaron la exploración con el OCT 3D de Topcon. Se ha determinado si el equipo permite la medida del espesor corneal y si el uso de las lentes de contacto puede influir en la medida. Para obtener la medida se modificó la distancia de enfoque consiguiendo escanear la córnea (figura 5.3).

El equipo OCT Visante (Carl Zeiss) permite el escaneo de la córnea sin que se haya reportado su validez para la medida del espesor corneal con o sin lentes de contacto. El equipo OCT Visante, dispone de varias funciones y modos para explorar la córnea.

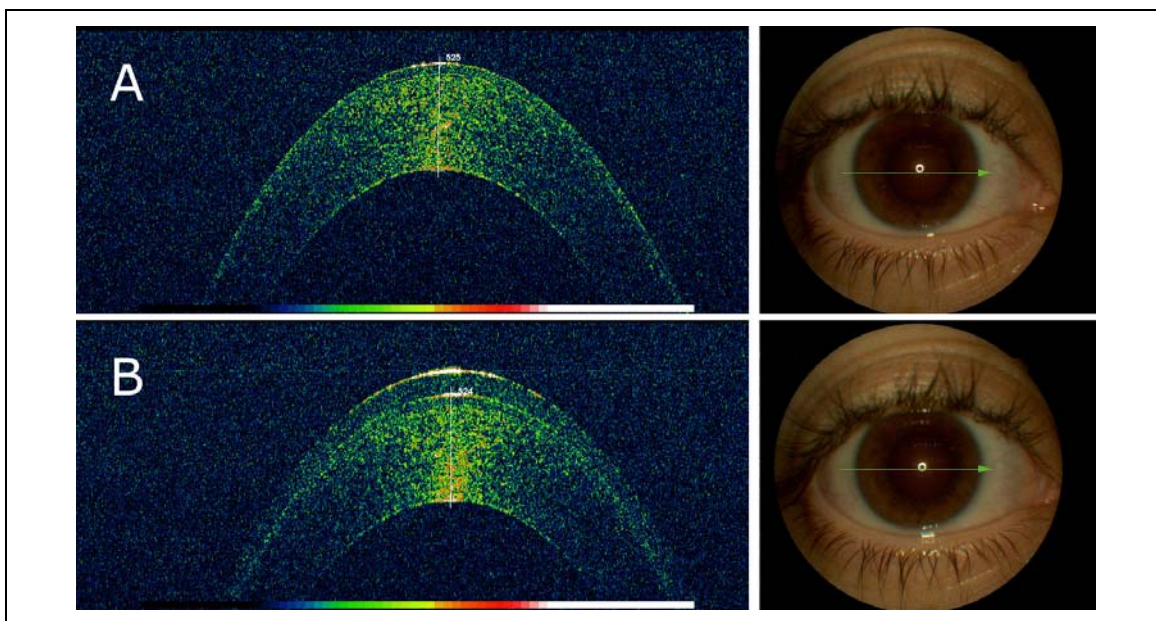


Figura 5.3.- Detalle del scan corneal con el OCT Topcon 3D OCT-1000. A.- Arriba izquierda se aprecia el scan sin lente de contacto. B.- Abajo izquierda se aprecia el scan con la lente de contacto. En ambos casos se determinó el espesor corneal con la opción "caliper".

La opción High Res Corneal Quad (figura 5.4) permite determinar el espesor corneal sin retirar la lente de contacto utilizando la herramienta Flap Tool (diseñada para medir el espesor corneal residual post LASIK). Se ha elegido comparar el espesor corneal central y el periférico a 4,0 mm del apex (en las zonas nasal, temporal, superior e inferior) frente al espesor corneal determinado sin lente de contacto con el mapa paquimétrico automático (Global Pachymetry Map) (figura 5.5).

Todos los sujetos completaron la exploración con el OCT Visante que se realizó, primero sin lente de contacto (Global Pachymetry Map) y después de adaptar la lente de contacto sin retirarla de la superficie ocular (High Res Corneal Quad). Entre las dos exploraciones transcurrió un periodo de tiempo menor de 15 minutos.

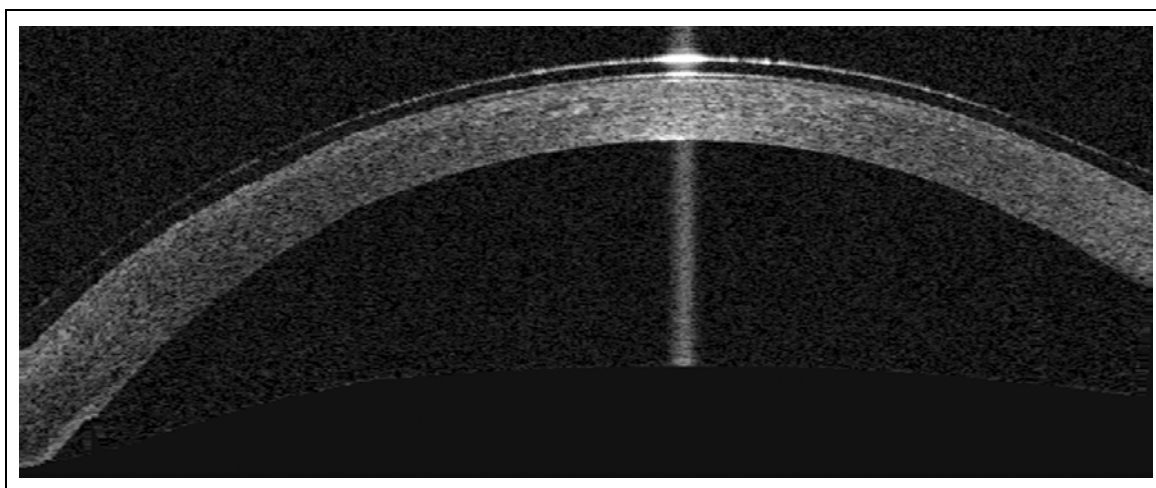


Figura 5.4.- Detalle del scan con la lente de contacto determinado con el OCT Visante mediante la opción High Res Corneal Quad.

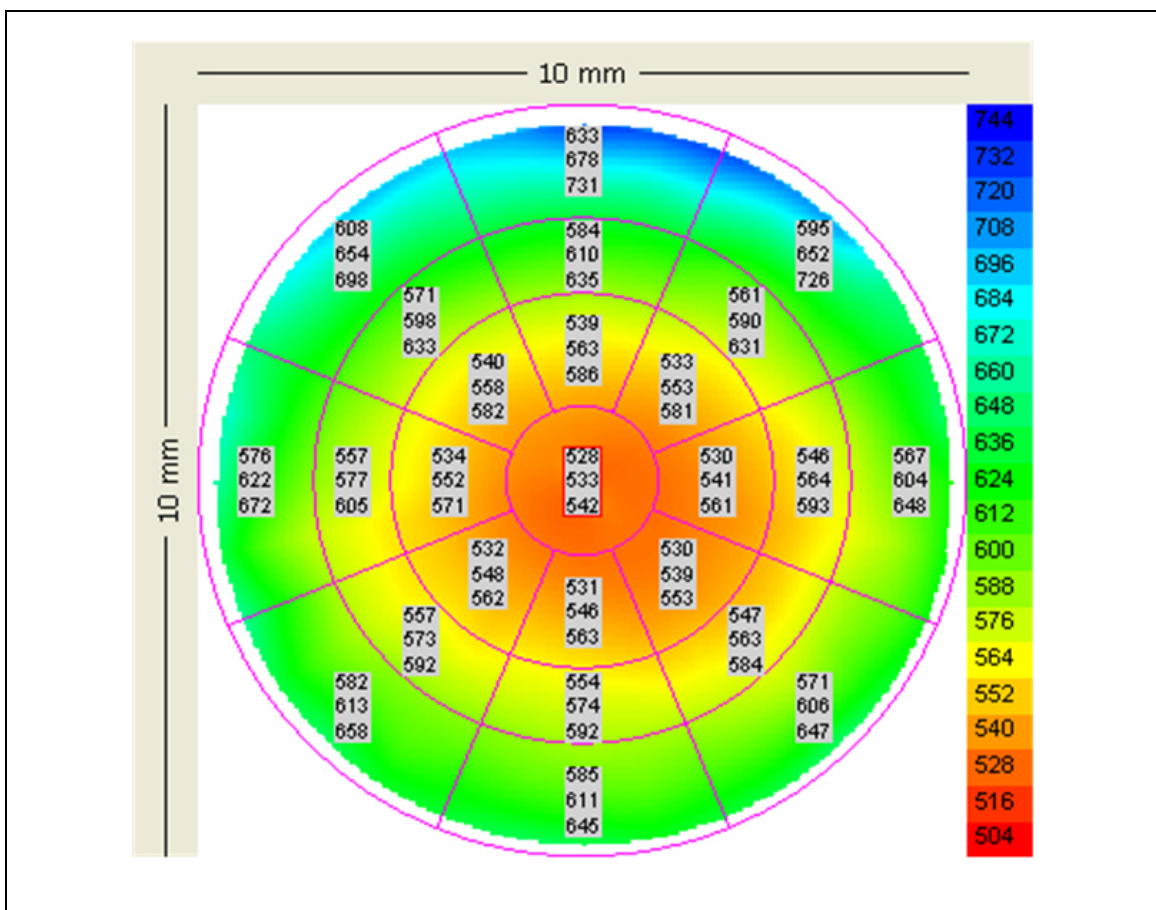


Figura 5.5.- Detalle del Global Pachymetry Map que proporciona el OCT Visante y permite conocer el espesor corneal central y periférico.

La figura 5.6 recoge la hoja de resultados ofrecida por el OCT Visante con la herramienta Flap Tool al realizar el escaneo con la lente de contacto sobre la superficie corneal.

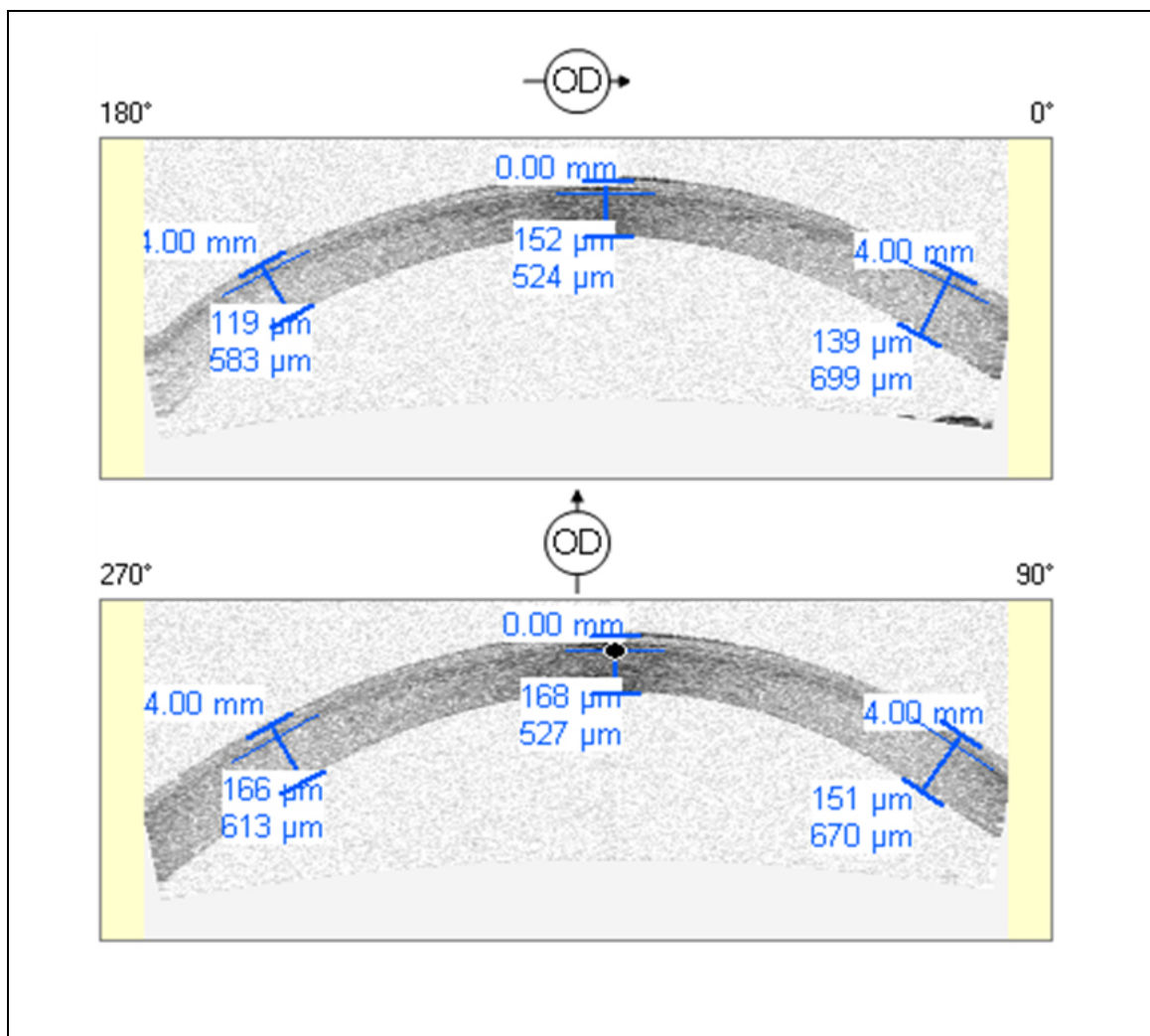


Figura 5.6.- Imagen del High Res Corneal Quad en el que se muestra el scan con la lente de contacto con los caliper de la herramienta Flap Tool que muestran el valor del espesor corneal central, nasal, temporal, superior e inferior.

El equipo Confoscan4 (Nidek Technologies) es un microscopio confocal de no contacto que permite la exploración de la córnea. Para realizar la exploración el equipo dispone de varios objetivos con diferentes aumentos (Achoplan 40x Zeiss y

LMPlanFI 20x Olympus) que permiten diferentes exploraciones de la córnea. El objetivo de 20 aumentos permite realizar microscopía endotelial de no contacto.

Por su parte, para realizar la microscopía confocal de las diferentes capas de la córnea es necesario utilizar el objetivo de 40x que se complementa con un adaptador (denominado Z-Ring) que es necesario para obtener la medida paquimétrica y además, permite colocar una lágrima artificial viscosa de índice de refracción similar al agua (Viscotirs 0,2% gel oftálmico ácido poliacrílico) para facilitar la conductividad óptica del láser (al tratarse de un objetivo de inmersión) recomendándose un espesor del gel entre 2 y 3 mm. El adaptador Z-Ring tiene que contactar con la superficie corneal por lo que el fabricante recomienda el uso de anestésico.

El sujeto explorado debe mantener la mirada fijada en un estímulo luminoso durante un periodo de tiempo más o menos prolongado (superior a 20 segundos) que hace que esta prueba pueda ser difícil de realizar, precisar la repetición de la exploración hasta conseguir un buen alineamiento, necesidad de usar un blefarostato para evitar el parpadeo reflejo al acercar el objetivo, etc.

La microscopía confocal de la totalidad de la córnea se realiza empezando desde la cámara anterior de manera que el equipo mueve la "cabeza óptica" alejándola del sujeto, capturando las imágenes de las diferentes capas corneales, desde el endotelio hasta el epitelio, a intervalos de espacio prefijados (de 1,5 a 5 micras) a lo largo de 800 micras en la modalidad de exploración automática. Con el objetivo de 40x, el equipo captura imágenes a una velocidad de 25 imágenes por segundo con un tamaño de 760 x 576 pixels, explorando un campo de 460 x 345 micras. Tiene una

resolución de 0,6 micras por pixel y captura 350 imágenes durante toda la exploración.

La opción de análisis de las imágenes (Z-Scan Profile) presenta un perfil de intensidad (intensidad media de la porción central de cada imagen) que facilita la localización del endotelio y epitelio. Además, el nivel de intensidad permite otros análisis no relacionados con este estudio. En la figura 5.7 se recoge el proceso de análisis para determinar el espesor corneal.

5.8.4.- Análisis estadístico

Se ha comparado mediante un análisis de Bland-Altman y determinado del coeficiente de variación (desviación estándar dividido por la media) el valor del espesor corneal central medido sin lente de contacto y el medido con la lente de contacto para los 3 equipos (OCT 3D Topcon, OCT Visante y Confoscan 4). También se ha comparado el espesor periférico nasal, temporal, superior y nasal obtenido con el equipo OCT Visante con y sin lente de contacto. La significación estadística se determinó utilizando la t de Student para datos apareados, tomando un valor de $P < 0,05$ como diferencia significativa.

También se ha comparado el espesor central determinado con los 3 equipos (análisis de Bland-Altman y coeficiente de variación) para determinar si existen diferencias entre el valor central corneal utilizando la t de Student para datos apareados, tomando un valor de $P < 0,05$ como diferencia significativa.

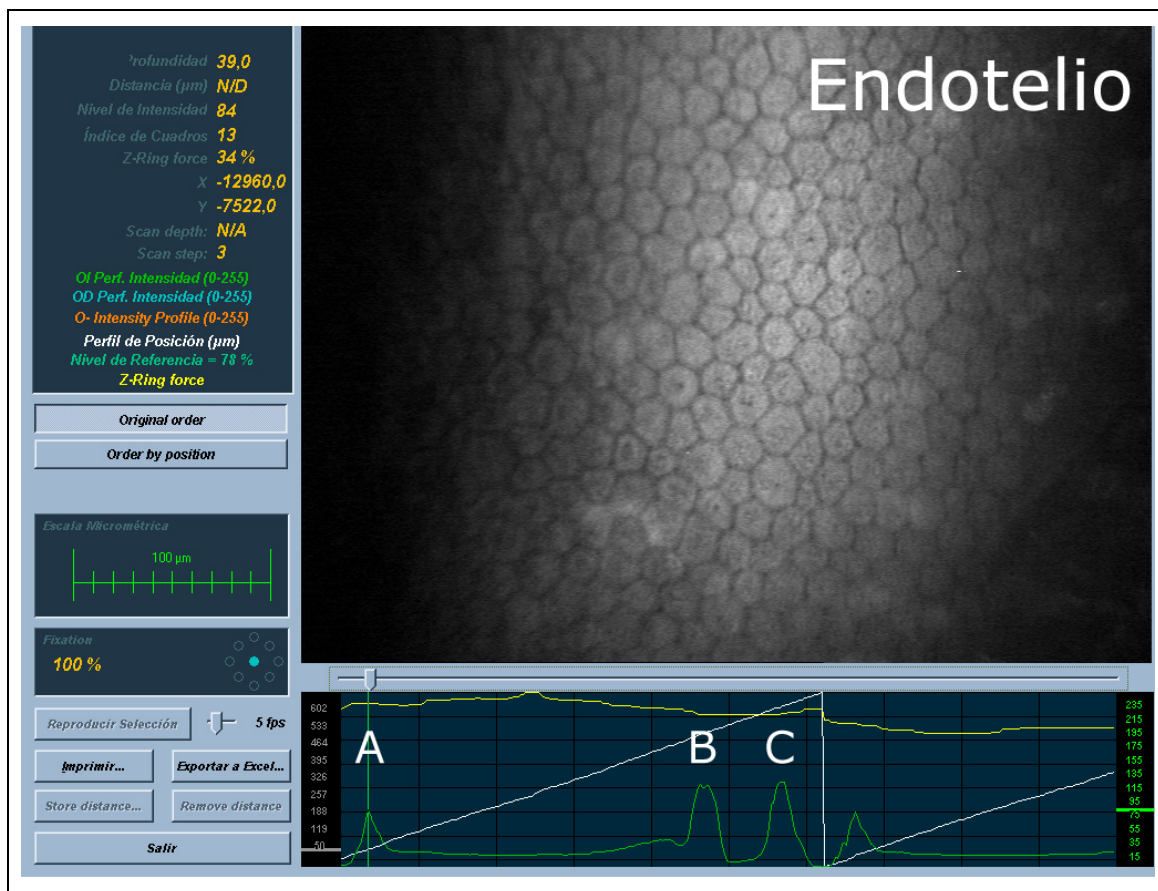
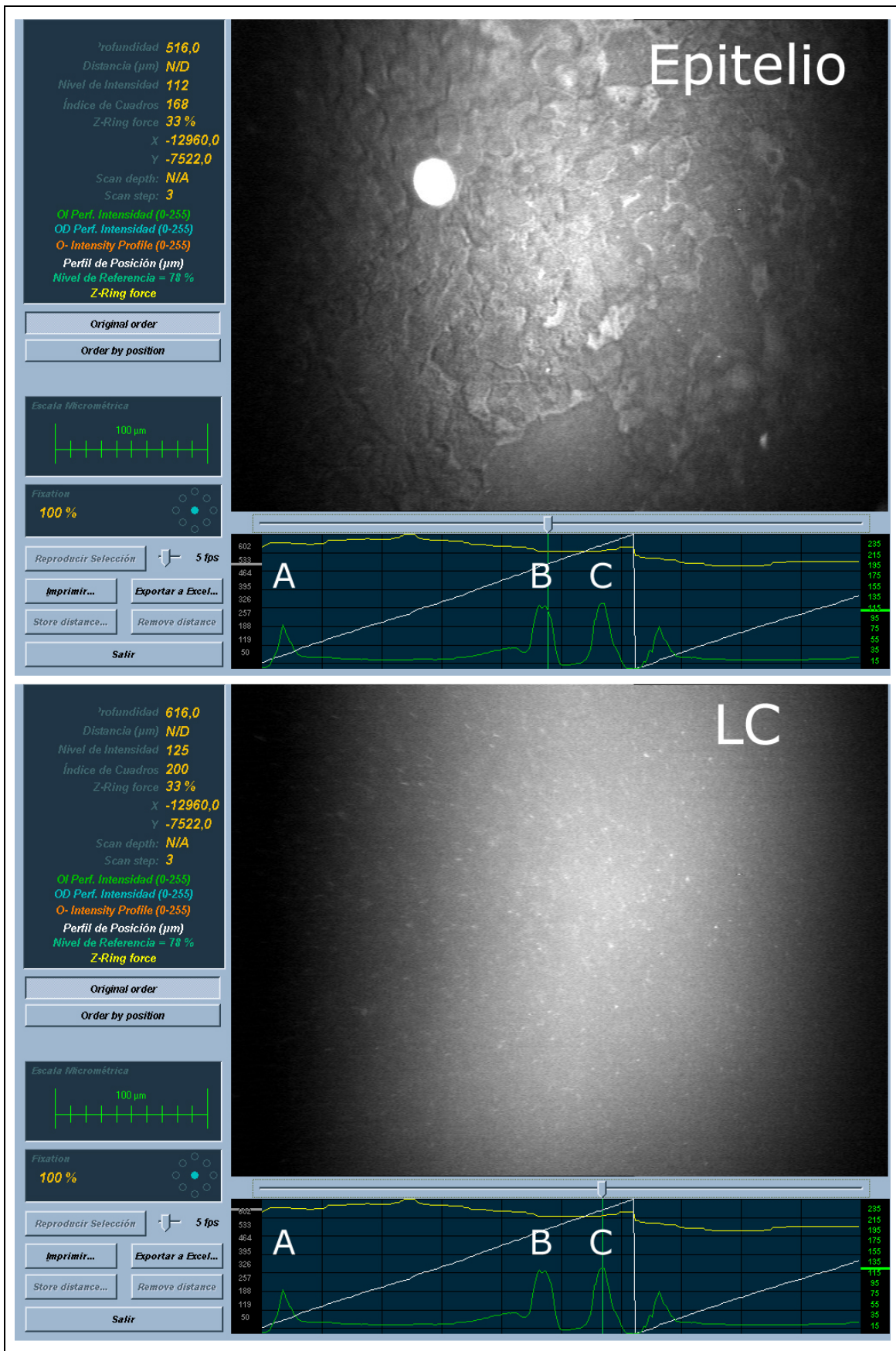


Figura 5.7.- Análisis del espesor corneal central con el Confoscan4 (Z-Scan Profile). En la parte inferior de cada imagen se muestra el perfil de intensidad en el que destacan 3 picos, que de izquierda a derecha se corresponden con el reflejo del endotelio, (A) con el epitelio (B) y con la lente de contacto (C). Situándose sobre cada pico de intensidad se determina la posición de la imagen (que se observa en la pantalla) y realizando la diferencia se obtiene el espesor corneal. La línea amarilla representa la presión realizada por el adaptador Z-Ring. La línea blanca representa la posición relativa (a lo largo de la dirección del scan) en la que se ha capturado cada imagen.

En la imagen (arriba) se aprecia que el pico del endotelio se corresponde con la profundidad 39 micras mientras que en la imagen del epitelio (derecha arriba) se identifica una profundidad de 516 micras, por lo que el espesor corneal es de 477 micras.



6

RESULTADOS

6.- RESULTADOS

6.1.- MUESTRA

Se incluyeron en el estudio 20 sujetos, catorce mujeres y seis hombres. El rango de edad varió desde los 18 a los 25 años con un valor medio de $20,25 \pm 2,2$ años. El rango de refracción, en términos de equivalente esférico, fue entre +2,00 hasta -4,75 D con un valor medio de $-1,60 \pm 1,75$ D. Once eran usuarios de lentes de contacto (dos utilizaban lentes RPG y nueve LCH), que suspendieron su uso 3 semanas previas al estudio.

Ningún sujeto presentó signos clínicos significativos de complicaciones oculares relacionadas con el uso de lentes de contacto, como tinción corneal, inyección limbar, papilas, estrías, pliegues u otros (grado ≥ 1 , en la escala de Efron para valorar complicaciones de lentes de contacto^{146,147}).

Dos sujetos abandonaron el estudio, en la segunda semana (durante el porte de las lentes de contacto). Uno al presentar numerosos depósitos en su lente (lotrafilcon A) que impedía su porte y el segundo por perder una de sus lentes (etafilcon A) durante el sueño en la tercera noche.

6.2.- CONCORDANCIA ENTRE LOS VALORES DEL ESPESOR CENTRAL CORNEAL CON US, ORBSCAN Y OCT

Siguiendo las recomendaciones de Bland-Altman, se determinó el grado de acuerdo entre la paquimetría central US, Orbscan y OCT en córneas con y sin edema inducido por una semana de uso prolongado de lentes de contacto. También se determinó el acuerdo entre la paquimetría periférica US y Orbscan, en las localizaciones superior, inferior, nasal y temporal, en córneas con y sin edema inducido por una semana de uso prolongado de lentes de contacto.

6.2.1.- Paquimetría central

El valor medio de espesor central basal (en la visita 1) fue de $555 \pm 42 \mu\text{m}$ cuando se utilizó el paquímetro US, $573 \pm 46 \mu\text{m}$ con Orbscan y $528 \pm 38 \mu\text{m}$ con OCT. El Orbscan mostró un valor $16 \pm 29 \mu\text{m}$ superior que el obtenido con la paquimetría US, mientras que el espesor medido con OCT fue $27 \pm 16 \mu\text{m}$ inferior que la paquimetría US.

Después de una semana de uso prolongado (en la visita 5) la paquimetría media fue de $560 \pm 42 \mu\text{m}$ cuando se utilizó el paquímetro US, $590 \pm 53 \mu\text{m}$ con Orbscan y $531 \pm$

39 μm con OCT. En esta visita la paquimetría Orbscan fue $32 \pm 17 \mu\text{m}$ superior que la US, mientras que el OCT fue $26 \pm 7 \mu\text{m}$ inferior que la US.

El grado de acuerdo para la paquimetría central de la primera visita (córneas sin edema) entre el Orbscan y OCT con US se recoge en la figura 6.1 mientras que el acuerdo en la última visita (córneas con edema) después de utilizar las lentes de contacto se recoge en la figura 6.2 (análisis de Bland-Altman).

La paquimetría central con Orbscan, antes y después de usar las lentes de contacto, mostró una elevada correlación con la paquimetría obtenida con OCT, $r = 0,962$ ($P < 0,001$) en córneas sin edema y $r = 0,973$ ($P < 0,001$) en córneas con edema. El gráfico de Bland-Altman que representa el grado de ajuste entre el Orbscan y el OCT se recoge en la figura 6.3.

También se determinó el grado de acuerdo para las medidas realizadas con Orbscan y OCT con y sin lentes de contacto, mostrando una gran correlación en ambas situaciones con la paquimetría US medida después de retirar las lentes de contacto. El coeficiente de correlación de Pearson para la paquimetría Orbscan fue $r = 0,962$ sin retirar las lentes de contacto y $r = 0,970$ después de retirarlas. Por su parte, la paquimetría OCT mostró un $r = 0,982$ sin retirar las lentes de contacto y $r = 0,986$ después de retirarlas ($P < 0,001$).

La paquimetría Orbscan y OCT también mostraron una buena correlación en las medidas con y sin lentes de contacto ($r = 0,964$, $P < 0,001$ para Orbscan y $r = 0,992$, $P < 0,001$ para OCT). La diferencia media entre las medidas de Orbscan con y sin lente

de contacto fueron $4,85 \mu\text{m} \pm 13,47 \mu\text{m}$ (95% IC 9,97 a $-0,28 \mu\text{m}$; $P=0,063$, test t Student para datos apareados). La diferencia media entre las medidas de OCT con y sin lentes de contacto fue de $0,98 \mu\text{m} \pm 4,88 \mu\text{m}$ (95% IC 2,87 a $-0,91 \mu\text{m}$; $P= 0,294$, test t Student para datos apareados). El gráfico con el análisis de Bland-Altman comparando la medida del espesor corneal central medido con Orbscan y OCT con y sin lentes de contacto se recoge en la figura 6.4.

Figura 6.1 (derecha). Gráfico de Bland-Altman comparando el espesor corneal central medido con Orbscan, OCT y US (Visita 1). La diferencia media entre la paquimetría Orbscan y US (arriba) fue de $-16,7 \mu\text{m} \pm 12,4 \mu\text{m}$ (95% IC $-21,28 \mu\text{m}$ a $-12,20 \mu\text{m}$); límite de acuerdo (LoA) desde $8,1 \mu\text{m}$ hasta $-41,5 \mu\text{m}$ ($DS \pm 2$). El coeficiente de correlación de Pearson fue $0,927$ ($P < 0,001$). La diferencia media entre OCT y US (abajo) fue de $27,33 \mu\text{m} \pm 8,1 \mu\text{m}$ (95% IC $30,30 \mu\text{m}$ a $24,37 \mu\text{m}$); LoA desde $11,13 \mu\text{m}$ hasta $43,53 \mu\text{m}$ ($SD \pm 2$). El coeficiente de correlación de Pearson fue $0,919$ ($P < 0,001$).

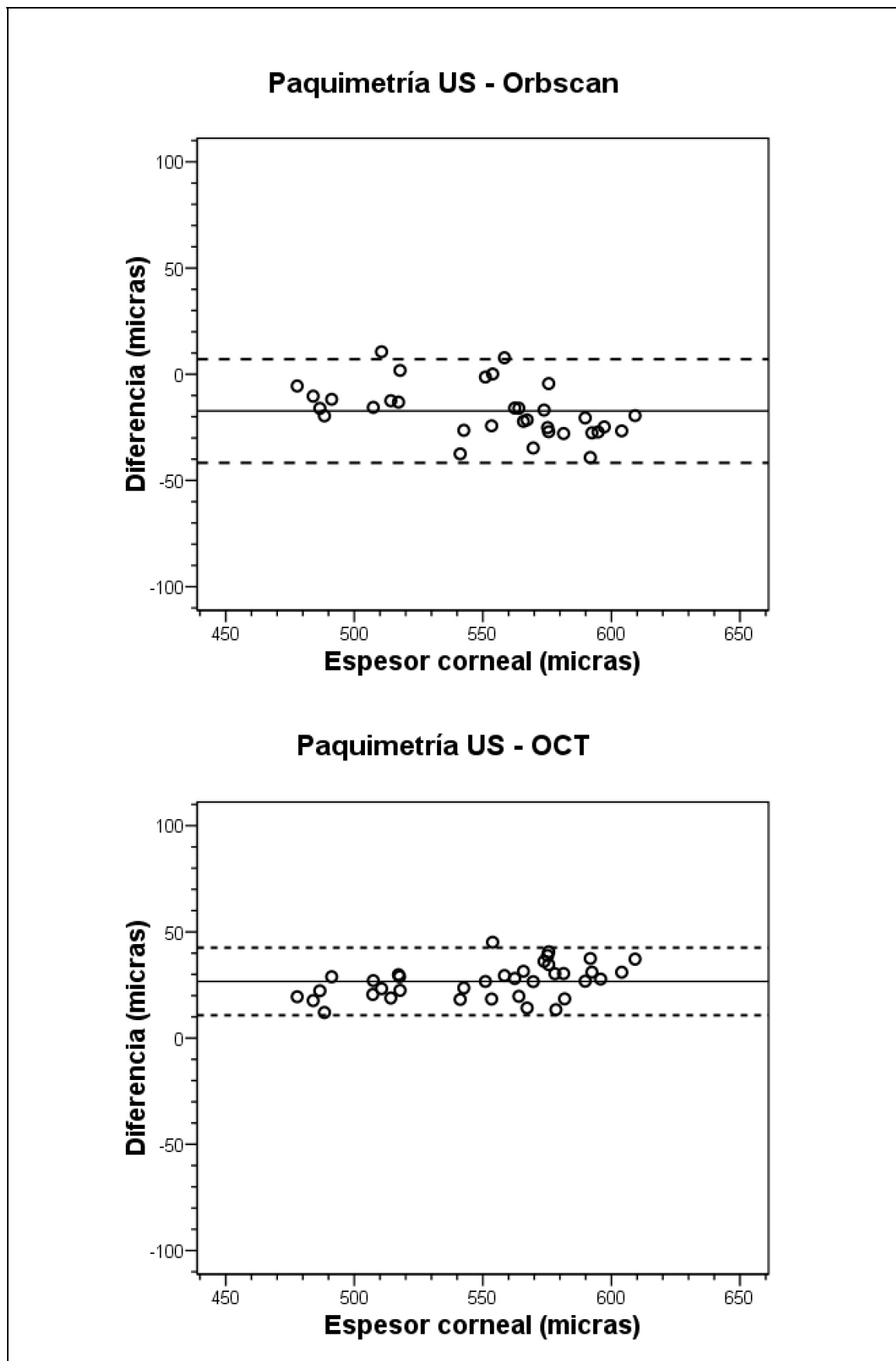
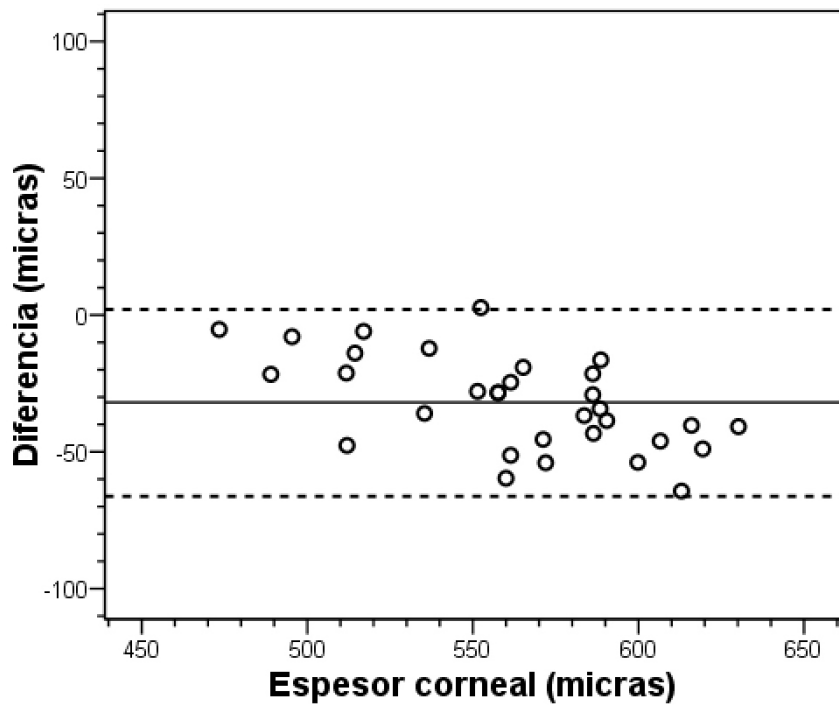


Figura 6.2 (derecha). Gráfico de Bland-Altman comparando el espesor corneal central medido con Orbscan, OCT y US inmediatamente después de retirar las lentes de contacto (Visita 5). La diferencia media entre el espesor corneal central medido con paquimetría Orbscan y US (arriba) fue de $-31,94 \mu\text{m} \pm 17,19 \mu\text{m}$ (95% IC $-25,74 \mu\text{m}$ a $-38,14 \mu\text{m}$); LoA desde $2,44 \mu\text{m}$ hasta $-66,32 \mu\text{m}$ ($DS \pm 2$). El coeficiente de correlación de Pearson fue $0,970$ ($P < 0,001$). La diferencia media entre el espesor corneal central medido con la paquimetría OCT y US (abajo) fue de $26,48 \mu\text{m} \pm 6,98 \mu\text{m}$ (95% IC $23,96 \mu\text{m}$ a $29,00 \mu\text{m}$); LoA desde $12,52 \mu\text{m}$ hasta $40,44 \mu\text{m}$ ($DS \pm 2$). El coeficiente de correlación de Pearson fue $0,986$ ($P < 0,001$).

Paquimetría US - Orbscan



Paquimetría US - OCT

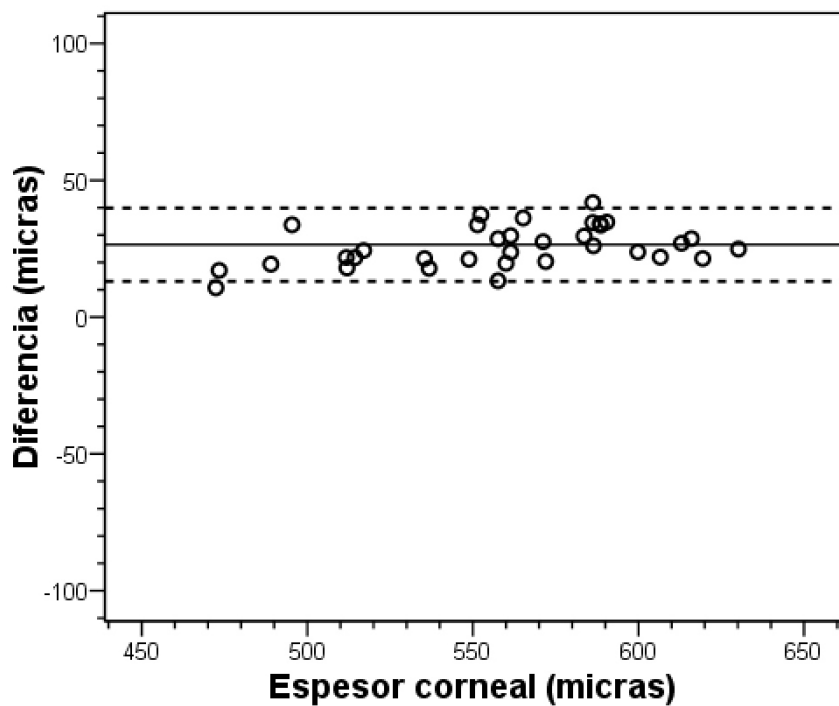


Figura 6.3 (derecha). Gráfico de Bland-Altman comparando el espesor corneal central medido con Orbscan y OCT en la primera (previamente al uso de lentes de contacto) y en la quinta visita (después de retirar las lentes de contacto). **Visita 1** (arriba): La diferencia media entre la paquimetría medida con Orbscan y OCT fue de $-44,08 \mu\text{m} \pm 14,84 \mu\text{m}$ (95% IC $-49,52 \mu\text{m}$ a $-38,64 \mu\text{m}$); LoA desde $14,40 \mu\text{m}$ hasta $-73,75 \mu\text{m}$ (DS ± 2). El coeficiente de correlación de Pearson fue 0,962 ($P < 0,001$). **Visita 5 sin lentes de contacto** (abajo): La diferencia media entre la paquimetría medida con Orbscan y OCT fue de $58,43 \mu\text{m} \pm 17,18 \mu\text{m}$ (95% IC $52,23 \mu\text{m}$ a $64,62 \mu\text{m}$); LoA desde $24,07 \mu\text{m}$ hasta $92,79 \mu\text{m}$ (DS ± 2). El coeficiente de correlación de Pearson fue 0,973 ($P < 0,001$).

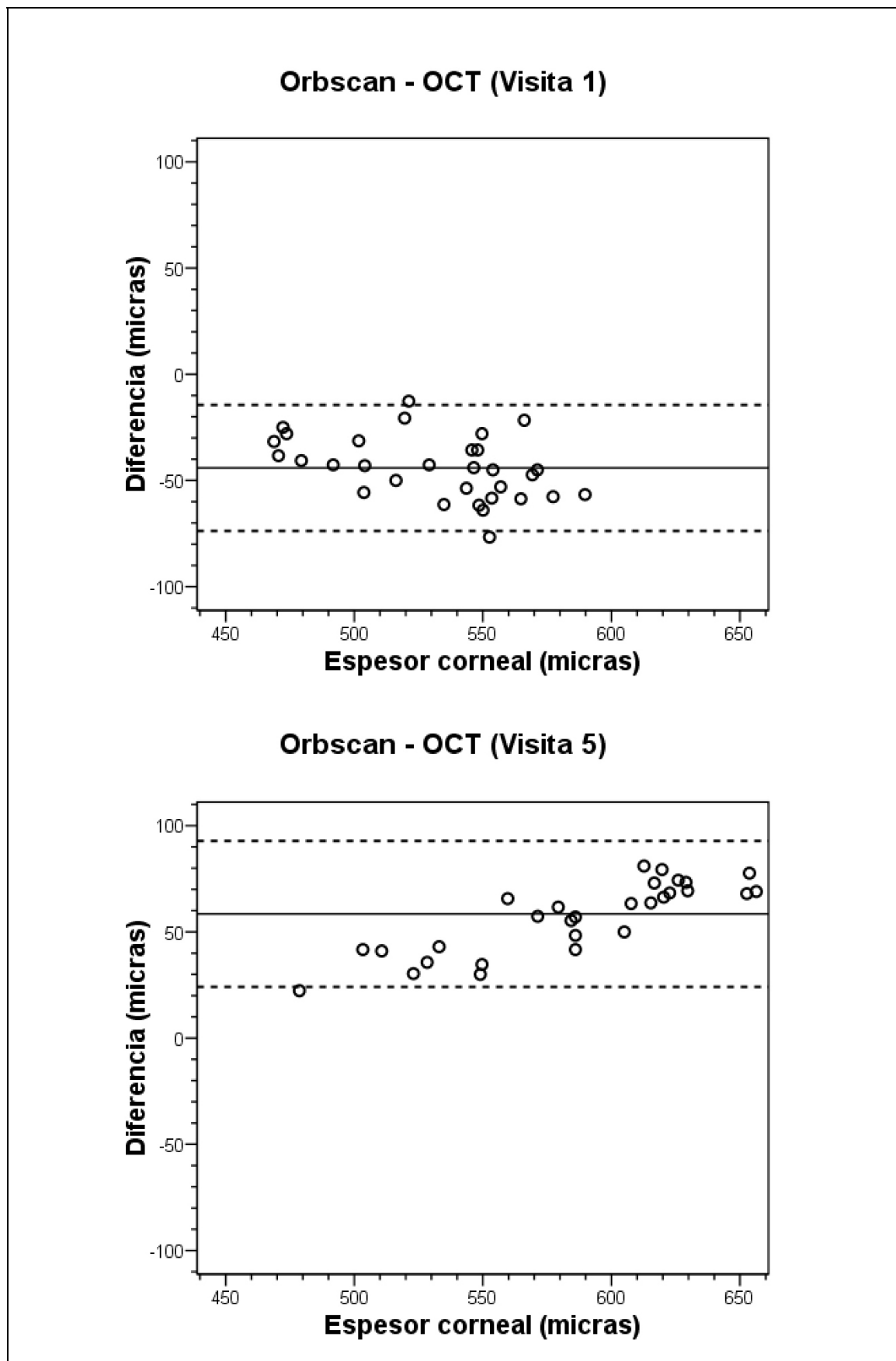
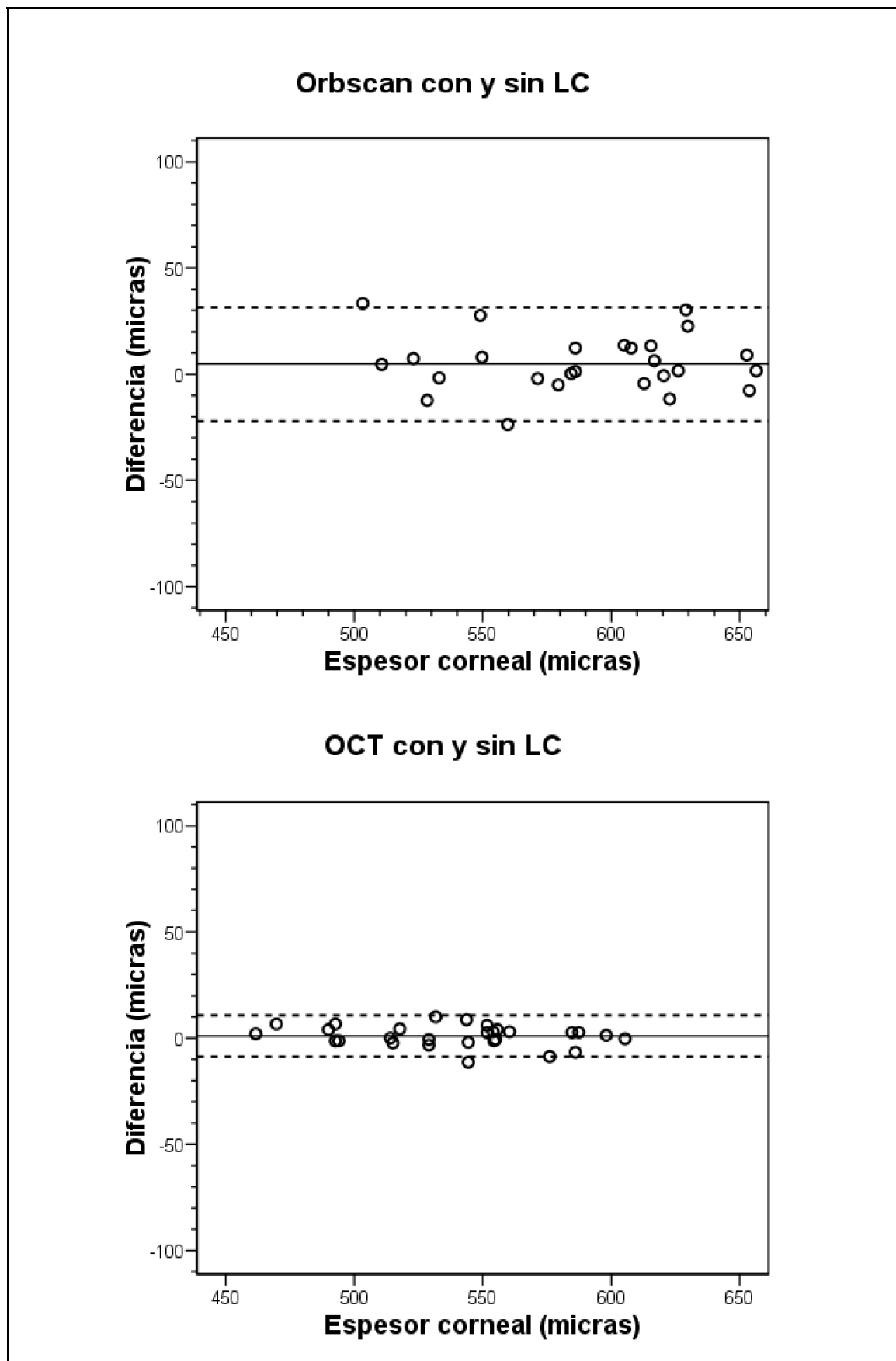


Figura 6.4 (derecha). Gráfico de Bland-Altman comparando el espesor corneal central medido con Orbscan (arriba) y OCT (abajo) con y sin lentes de contacto. La diferencia media entre la paquimetría Orbscan con y sin lentes de contacto (arriba) fue de $4,85 \mu\text{m} \pm 13,47 \mu\text{m}$ (95% IC $-0,27 \mu\text{m}$ a $9,97 \mu\text{m}$); LoA desde $31,79 \mu\text{m}$ hasta $-22,09 \mu\text{m}$ ($DS \pm 2$). La diferencia media entre el OCT con y sin lentes de contacto (abajo) fue de $0,98 \mu\text{m} \pm 4,88 \mu\text{m}$ (95% IC $-0,90 \mu\text{m}$ a $2,88 \mu\text{m}$); LoA desde $10,74 \mu\text{m}$ hasta $-8,78 \mu\text{m}$ ($DS \pm 2$).



6.2.2.- Paquimetría periférica

El grado de acuerdo (gráfico de Bland-Altman) de las medidas del espesor corneal en las cinco localizaciones corneales estudiadas (central, superior, inferior, nasal y temporal) obtenidas con US y Orbscan se representan en la figura 6.5 para las medidas previas al uso de lentes de contacto (córneas sin edema) y en la figura 6.6 para las medidas obtenidas después de una semana de uso prolongado de lentes de contacto (córneas con edema).

En la tabla 6.1 se resume el grado de acuerdo entre la paquimetría central y periférica de US y Orbscan previa y posteriormente al uso de lentes de contacto. El grado de acuerdo entre la paquimetría US y Orbscan fue peor para todas las medidas periféricas que el obtenido en la paquimetría central. La magnitud de estas diferencias no es constante a lo largo de la periferia corneal. Se han encontrado diferencias similares antes y después de utilizar las lentes de contacto.

	Media±DS (95% IC) (μm)	LoA (μm)	CC Pearson
Antes de usar LC			
Córnea Central	-19,8±14,2 (-24,7 a -14,9)	008,6 a -48,30	0,788 (P < 0,001)
Córnea Superior	-15,3±47,9 (-30,6 a -0,00)	080,4 a -111,1	0,371 (P = 0,019)
Córnea Inferior	-37,2±32,9 (-26,7 a -47,7)	102,9 a -28,50	0,715 (P < 0,001)
Córnea Nasal	-18,0±42,8 (-31,7 a -4,30)	067,5 a -103,5	0,641 (P < 0,001)
Córnea Temporal	-52,0±55,7 (-34,2 a -69,8)	163,4 a -59,40	0,515 (P = 0,001)
Después de usar LC			
Córnea Central	-31,9±17,2 (-25,7 a -38,1)	02,6 a -66,30	0,970 (P < 0,001)
Córnea Superior	-23,2±29,8 (-33,9 a -12,5)	36,3 a -82,70	0,772 (P < 0,001)
Córnea Inferior	-28,3±34,7 (-15,6 a -41,1)	97,8 a -41,20	0,747 (P < 0,001)
Córnea Nasal	-17,0±44,0 (-32,9 a -1,20)	71,1 a -105,1	0,623 (P < 0,001)
Córnea Temporal	-17,1±18,5 (-10,7 a -23,6)	19,9 a -54,10	0,713 (P < 0,001)

Tabla 6.1. Resumen del grado de acuerdo entre la paquimetría US y el Orbscan previa y posteriormente al uso de lentes de contacto. LC: lentes de contacto; LoA: límites del acuerdo (media ± 2 DS); DS: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; CC Pearson: Coeficiente de correlación de Pearson.

Figura 6.5 (derecha). Gráfica de Bland-Altman comparando el espesor corneal medido por US y Orbscan en las cinco zonas corneales estudiadas (Visita 1). **Arriba Centro.**- Acuerdo en la medida del espesor corneal central. **Centro Izquierda.**- Acuerdo en la medida del espesor corneal superior. **Centro Derecha.**- Acuerdo en la medida del espesor corneal inferior. **Abajo Izquierda.**- Acuerdo en la medida del espesor corneal nasal. **Abajo Derecha.**- Acuerdo en la medida del espesor corneal temporal.

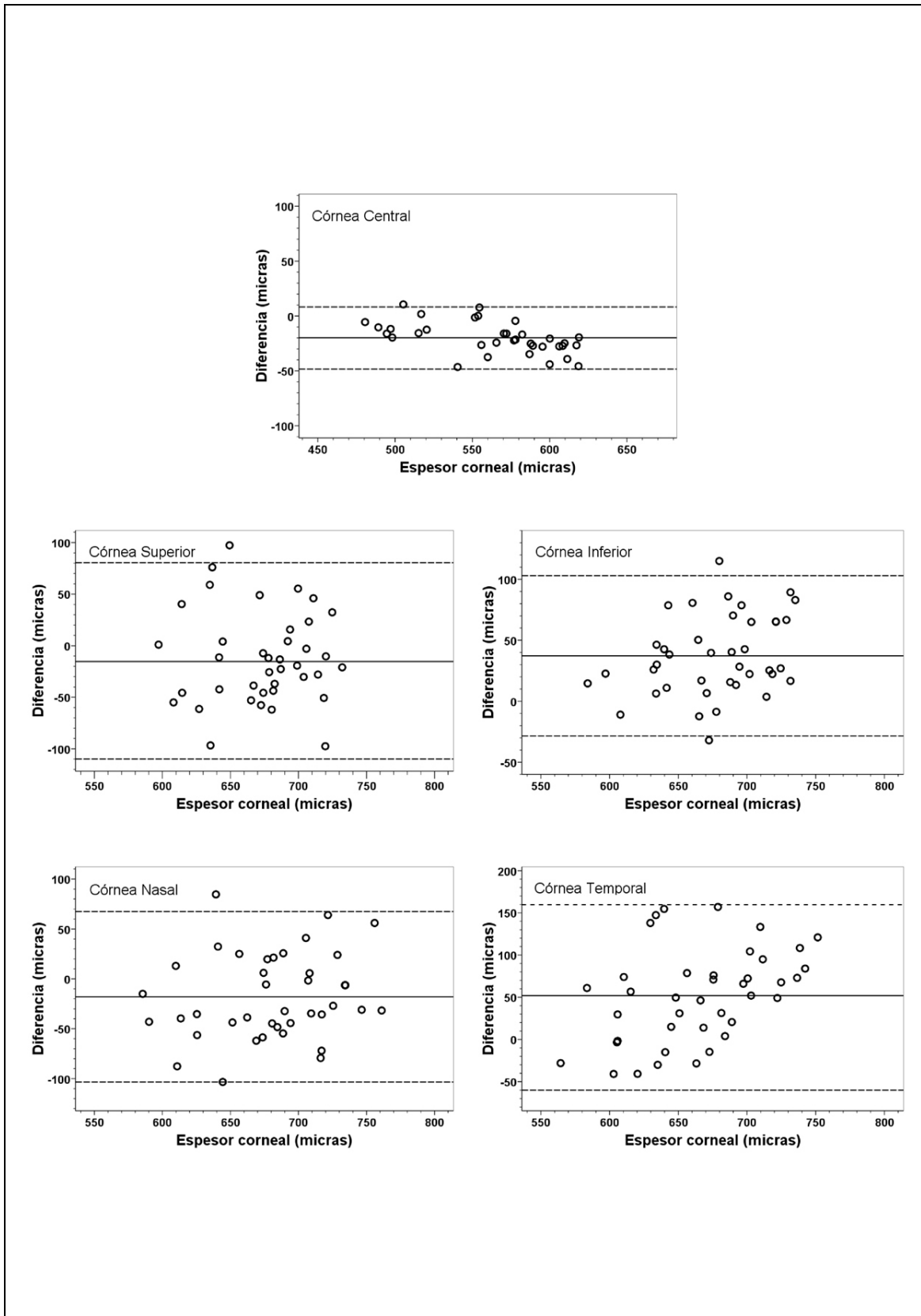
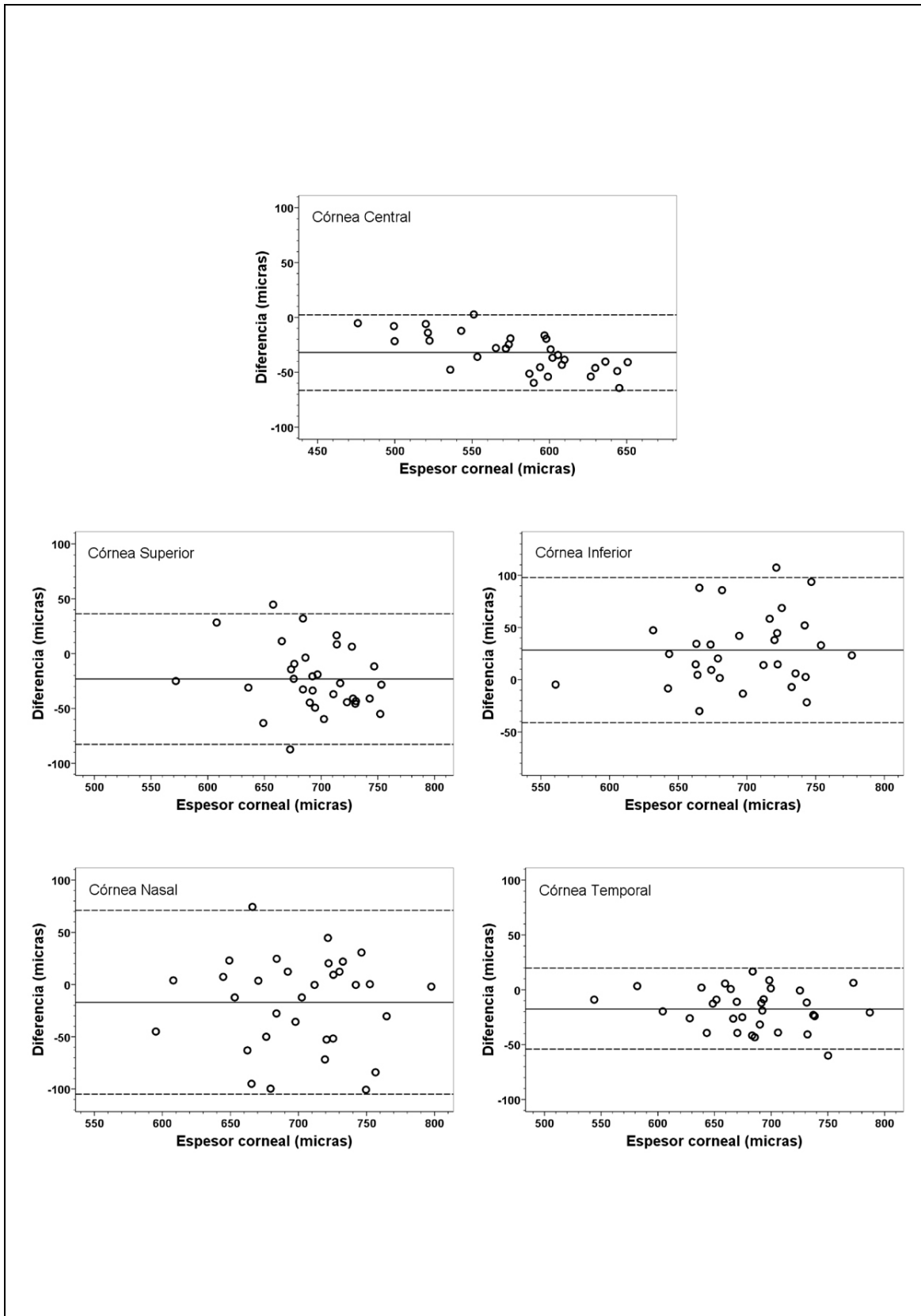


Figura 6.6 (derecha). Gráfica de Bland-Altman comparando el espesor corneal medido por US y Orbscan en las cinco zonas corneales estudiadas después de una semana de uso prolongado de lentes de contacto. Las medidas se realizaron inmediatamente después de retirar las lentes de contacto (Visita 5). **Arriba Centro.-** Acuerdo en la medida del espesor corneal central. **Centro Izquierda.-** Acuerdo en la medida del espesor corneal superior. **Centro Derecha.-** Acuerdo en la medida del espesor corneal inferior. **Abajo Izquierda.-** Acuerdo en la medida del espesor corneal nasal. **Abajo Derecha.-** Acuerdo en la medida del espesor corneal temporal.



6.3.- REPETIBILIDAD MEDIDA DEL ESPESOR CENTRAL CORNEAL CON US, ORBSCAN Y OCT

Se ha determinado el coeficiente de repetibilidad siguiendo las recomendaciones de Bland-Altman para la medida del espesor corneal central con los tres paquímetros y del espesor corneal periférico, superior, inferior, nasal y temporal, con US y Orbscan, tanto en córneas sin edema (visita 1) como en córneas con edema inducido tras una semana de uso prolongado de lentes de contacto (visita 5) utilizando los valores paquimétricos medidos inmediatamente después de retirar las lentes de contacto. También, se ha determinado la repetibilidad de las medidas sin retirar las lentes de contacto con Orbscan y OCT en la visita 5.

La tabla 6.2 recoge los coeficientes de repetibilidad para las tres técnicas paquimétricas en las diferentes visitas.

El OCT presenta el menor coeficiente de repetibilidad para la paquimetría central, tanto al realizar la medida con lentes de contacto como sin ellas. El Orbscan, tiene menores coeficientes de repetibilidad que la paquimetría US tanto al realizar la medida con lentes de contacto como sin ellas.

En la tabla 6.3 se resume el análisis de repetibilidad para cada técnica (US, Orbscan y OCT) y para cada localización corneal (central, superior, inferior, nasal y temporal).

	US		Orbscan			OCT		
	Visita 1	Visita 5	Visita 1	Visita 5		Visita 1	Visita 5	
				Con LC	Sin LC		Con LC	Sin LC
Central	0,95%	0,91%	0,74%	0,94%	0,74%	0,62%	0,69%	0,64%
Superior	2,31%	1,89%	1,67%	1,60%	1,47%	NA	NA	NA
Inferior	3,52%	2,45%	1,29%	1,39%	1,28%	NA	NA	NA
Nasal	3,09%	2,66%	1,11%	1,36%	1,78%	NA	NA	NA
Temporal	3,38%	2,26%	1,11%	2,03%	1,23%	NA	NA	NA

Tabla 6.2. Resumen de los coeficientes de repetibilidad (Bland-Altman) para la paquimetría US, Orbscan y OCT central y periféricas. LC: lentes de contacto; NA: No Aplicable.

Tabla 6.3 (derecha). Análisis de repetibilidad de tres medidas con cada equipo. Se presenta el análisis de repetibilidad para cada paquímetro (US, Orbscan y OCT) en para cada localización corneal (central, superior, inferior, nasal y temporal). * ANOVA.

	Dif media	DS de la Dif.	r²	P Valor*
Paquimetría Central (visita 1) n = 40				
US				
Medida 1	-1,90	5,70	0,047	0,412
Medida 2	,020	5,16	-	-
Medida 3	1,70	4,97	-	-
Orbscan				
Medida 1	-0,92	3,80	0,018	0,726
Medida 2	0,65	4,59	-	-
Medida 3	0,27	4,77	-	-
OCT				
Medida 1	-0,58	3,18	0,004	0,934
Medida 2	0,05	3,37	-	-
Medida 3	0,52	3,13	-	-
Paquimetría Central con las lentes de contacto (visita 5) n = 36				
Orbscan				
Medida 1	-0,39	9,69	0,000	0,996
Medida 2	0,85	8,68	-	-
Medida 3	-0,46	10,18	-	-
OCT				
Medida 1	-0,57	4,15	0,001	0,982
Medida 2	-0,10	3,61	-	-
Medida 3	0,68	3,30	-	-
Paquimetría Central sin lentes de contacto (visita 5) n = 36				
US				
Medida 1	1,61	4,54	0,025	0,677
Medida 2	-1,04	4,76	-	-
Medida 3	-0,57	4,92	-	-
Orbscan				
Medida 1	-0,97	7,20	0,070	0,123
Medida 2	-1,68	11,63	-	-
Medida 3	2,65	6,34	-	-
OCT				
Medida 1	1,10	3,20	0,045	0,785
Medida 2	-0,62	3,04	-	-
Medida 3	-0,48	3,72	-	-

	Dif media	DS de la Dif,	r ²	P Valor*
Paquimetría Superior (visita 1) n = 40				
US				
Medida 1	3,30	15,63	0,009	0,848
Medida 2	0,90	14,25	-	-
Medida 3	-4,20	16,00	-	-
Orbscan				
Medida 1	1,60	11,10	0,000	0,947
Medida 2	-0,20	10,08	-	-
Medida 3	-1,40	9,26	-	-
Paquimetría Superior sin lentes de contacto (visita 5) n = 36				
US				
Medida 1	-0,75	14,54	0,010	0,862
Medida 2	1,17	10,62	-	-
Medida 3	-0,42	12,94	-	-
Orbscan				
Medida 1	-0,74	7,41	0,043	0,509
Medida 2	1,12	6,27	-	-
Medida 3	0,20	7,25	-	-
Paquimetría Inferior (visita 1) n = 40				
US				
Medida 1	4,42	24,28	0,058	0,333
Medida 2	-0,51	19,56	-	-
Medida 3	-3,91	27,85	-	-
Orbscan				
Medida 1	1,06	8,16	0,000	0,949
Medida 2	0,54	5,20	-	-
Medida 3	-1,60	9,54	-	-
Paquimetría Inferior sin lentes de contacto (visita 5) n = 36				
US				
Medida 1	-0,29	16,73	0,009	0,867
Medida 2	-0,18	18,14	-	-
Medida 3	0,47	17,31	-	-
Orbscan				
Medida 1	-1,37	7,73	0,016	0,783
Medida 2	-0,75	7,66		
Medida 3	2,18	9,72		

Tabla 6.3 (continuación). Análisis de repetibilidad de tres medidas con cada equipo. * ANOVA.

	Dif media	DS de la Dif.	r²	P Valor*
Paquimetría Nasal (visita 1) n = 40				
US				
Medida 1	-2,11	21,60	0,187	0,024
Medida 2	8,49	17,68	-	-
Medida 3	-6,55	21,83	-	-
Orbscan				
Medida 1	1,83	6,61	0,000	0,949
Medida 2	-1,08	6,97	-	-
Medida 3	-0,75	6,96	-	-
Paquimetría Nasal sin lentes de contacto (visita 5) n = 36				
US				
Medida 1	-0,54	17,93	0,070	0,323
Medida 2	-0,01	14,06	-	-
Medida 3	0,55	15,68	-	-
Orbscan				
Medida 1	2,38	8,51	0,251	0,011
Medida 2	-1,00	7,09	-	-
Medida 3	-1,38	9,61	-	-
Paquimetría Temporal (visita 1) n = 40				
US				
Medida 1	5,40	23,43	0,098	0,157
Medida 2	-6,25	23,28	-	-
Medida 3	0,88	20,09	-	-
Orbscan				
Medida 1	-0,35	6,37	0,000	0,998
Medida 2	0,06	6,09	-	-
Medida 3	0,29	7,24	-	-
Paquimetría Temporal sin lentes de contacto (visita 5) n = 36				
US				
Medida 1	1,49	22,76	0,020	0,732
Medida 2	-3,04	17,20	-	-
Medida 3	1,55	16,29	-	-
Orbscan				
Medida 1	-3,10	7,21	0,043	0,507
Medida 2	-0,75	6,46		
Medida 3	3,84	8,47		

Tabla 6.3 (continuación). Análisis de repetibilidad de tres medidas con cada equipo. * ANOVA.

6.4.- DIFERENCIAS PAQUIMÉTRICAS INDUCIDAS POR LENTES DE CONTACTO DE ALTO Y BAJO DK

6.4.1.- Espesor Corneal Central

El valor medio de espesor central basal (en la visita 1) fue de $555 \pm 42 \mu\text{m}$ cuando se utilizó el paquímetro US, $573 \pm 46 \mu\text{m}$ con Orbscan y $528 \pm 38 \mu\text{m}$ con OCT. Después de una semana de uso prolongado (en la visita 5) la paquimetría media fue de $560 \pm 42 \mu\text{m}$ cuando se utilizó el paquímetro US, $590 \pm 53 \mu\text{m}$ con Orbscan y $531 \pm 39 \mu\text{m}$ con OCT. Los valores de paquimetría central, para cada lente de contacto de estudio, medidos con los tres paquímetros se resumen en la tabla 6.4.

6.4.2.- Edema corneal central

Después de una semana de uso prolongado (visita 5), se ha encontrado un espesor corneal central significativamente superior ($P < 0,05$ test t Student para datos apareados) en las córneas que portaron las lentes de bajo Dk (etafilcon A) frente a las que usaron las lentes de contacto de alto Dk (lotrafilcon A) tanto con paquimetría US, Orbscan como OCT.

Al comparar la evolución del espesor corneal durante las dos semanas del estudio sólo se encontraron diferencias significativas ($P < 0,05$ Re-ANOVA con corrección de Bonferroni) en el aumento de espesor corneal central inducido en los ojos que portaron la lente de contacto de bajo Dk (etafilcon A) mientras que los ojos que portaron la lente de contacto de alto Dk (lotrafilcon A) no mostraron un cambio de espesor estadísticamente significativo ($P > 0,05$ Re-ANOVA con corrección de Bonferroni), tanto con paquimetría US, Orbscan como OCT.

	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5		Re-ANOVA§
					Con LC†	Sin LC‡	
Paquimetría Central							
US (µm)							
Lotrafilcon A	553 ± 37	-	-	-	-	551 ± 36	0,075
Etafilcon A	557 ± 47	-	-	-	-	567 ± 47	0,032
P valor*	0,400	-	-	-	-	0,020	
Orbscan (µm)							
Lotrafilcon A	574 ± 43	577 ± 44	577 ± 45	587 ± 45	593 ± 46	586 ± 43	0,001
Etafilcon A	573 ± 49	573 ± 51	574 ± 52	597 ± 56	613 ± 56	605 ± 55	< 0,001
P valor*	0,693	0,265	0,476	0,095	0,009	0,011	
OCT (µm)							
Lotrafilcon A	527 ± 36	525 ± 35	524 ± 34	523 ± 29	529 ± 31	524 ± 33	0,571
Etafilcon A	530 ± 41	526 ± 36	525 ± 36	539 ± 42	551 ± 41	539 ± 44	< 0,001
P valor*	0,287	0,651	0,407	0,004	0,001	0,008	

Tabla 6.4. Resumen de las medidas del espesor central corneal (media ± DS) con US, Orbscan, y OCT antes y después del uso prolongado de las lentes de contacto. *Test t Student para datos apareados. † Medidas tomadas sin retirar las lentes de contacto. ‡ Medidas tomadas inmediatamente después de retirar las lentes de contacto. §Re-ANOVA con corrección de Bonferroni. LC: lentes de contacto.

Las lentes de contacto de bajo Dk indujeron un grado de edema corneal significativamente mayor ($P < 0,05$ test t Student para datos apareados) con todas las técnicas de medida (US, Orbscan y OCT). El uso de lentes de contacto de diferente Dk

permite inducir diferente grado de hipoxia que provoca diferente grado de edema corneal, tal y como se resume en la tabla 6.5.

	Lotraficon A (%)	Etafilcon A (%)	P Valor*
US	-0,89 ± 1,95	1,89 ± 3,20	0,003
Orbscan con LC†	2,50 ± 2,92	6,23 ± 2,50	0,010
Orbscan sin LC‡	1,67 ± 2,22	4,98 ± 3,07	0,008
OCT con LC †	0,11 ± 2,36	3,71 ± 2,25	0,002
OCT sin LC ‡	0,17 ± 2,28	2,41 ± 2,65	0,017

Tabla 6.5. Edema corneal inducido después de una semana de uso prolongado. *Test t Student para datos apareados. † Medidas tomadas sin retirar las lentes de contacto. ‡ Medidas tomadas inmediatamente después de retirar las lentes de contacto. LC: lentes de contacto.

6.4.3.- Espesor Corneal Periférico

El espesor corneal periférico se determinó con el paquímetro US y Orbscan. El valor medio de espesor corneal superior basal (en la visita 1) fue de $666 \pm 43 \mu\text{m}$ cuando se utilizó el paquímetro US y $681 \pm 43 \mu\text{m}$ con Orbscan. La paquimetría basal inferior fue de $696 \pm 47 \mu\text{m}$ con US y $658 \pm 37 \mu\text{m}$ con Orbscan. La paquimetría basal nasal fue de $672 \pm 52 \mu\text{m}$ con US y $690 \pm 47 \mu\text{m}$ con Orbscan y finalmente la paquimetría basal temporal fue de $691 \pm 64 \mu\text{m}$ con US y $639 \pm 43 \mu\text{m}$ con Orbscan.

Después de una semana de uso prolongado (en la visita 5) el valor medio de espesor corneal superior fue de $680 \pm 42 \mu\text{m}$ con US y $702 \pm 47 \mu\text{m}$ con Orbscan. La

paquimetría inferior fue de $709 \pm 51 \mu\text{m}$ con US y $678 \pm 47 \mu\text{m}$ con Orbscan. La paquimetría nasal fue de $692 \pm 51 \mu\text{m}$ con US y $706 \pm 52 \mu\text{m}$ con Orbscan y finalmente la paquimetría temporal fue de $704 \pm 62 \mu\text{m}$ con US y $657 \pm 49 \mu\text{m}$ con Orbscan.

Los valores paquimétricos medidos en la periferia corneal superior, inferior, nasal y temporal, para cada lente de contacto de estudio, se recogen en la tabla 6.6.

Tabla 6.6 (derecha). Resumen de las medidas del espesor corneal periférico (media \pm DS), superior, inferior, nasal y temporal con US y Orbscan antes y después del uso prolongado de las lentes de contacto. *Test t Student para datos apareados. † Medidas tomadas sin retirar las lentes de contacto. ‡ Medidas tomadas inmediatamente después de retirar las lentes de contacto. §Re-ANOVA con corrección de Bonferroni. LC: lentes de contacto.

	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5		Re-ANOVAS
					Con LC†	Sin LC‡	
Paquimetría Superior							
US (µm)							
Lotrafilcon A	670 ± 35	-	-	-	-	685 ± 38	0,079
Etafilcon A	662 ± 50	-	-	-	-	675 ± 46	0,171
P valor*	0,268	-	-	-	-	0,254	
Orbiscan (µm)							
Lotrafilcon A	682 ± 44	690 ± 44	691 ± 42	706 ± 44	703 ± 44	699 ± 44	0,091
Etafilcon A	681 ± 42	689 ± 45	688 ± 44	715 ± 50	717 ± 52	711 ± 44	0,001
P valor*	0,855	0,764	0,231	0,097	0,071	0,004	
Paquimetría Inferior							
US (µm)							
Lotrafilcon A	698 ± 44	-	-	-	-	706 ± 49	0,325
Etafilcon A	695 ± 50	-	-	-	-	711 ± 55	0,200
P valor*	0,579	-	-	-	-	0,583	
Orbiscan (µm)							
Lotrafilcon A	660 ± 34	657 ± 41	658 ± 35	671 ± 43	687 ± 35	673 ± 30	0,143
Etafilcon A	658 ± 41	662 ± 48	658 ± 43	685 ± 47	703 ± 51	697 ± 49	0,001
P valor*	0,548	0,130	0,864	0,038	0,025	0,004	
Paquimetría Nasal							
US (µm)							
Lotrafilcon A	676 ± 52	-	-	-	-	681 ± 42	0,423
Etafilcon A	667 ± 56	-	-	-	-	703 ± 57	0,010
P valor*	0,452	-	-	-	-	0,165	
Orbiscan (µm)							
Lotrafilcon A	690 ± 46	694 ± 48	688 ± 50	729 ± 48	734 ± 48	701 ± 46	0,146
Etafilcon A	689 ± 48	690 ± 49	694 ± 49	733 ± 50	746 ± 52	719 ± 55	< 0,001
P valor*	0,940	0,246	0,091	0,586	0,002	0,024	
Paquimetría Temporal							
US (µm)							
Lotrafilcon A	693 ± 64	-	-	-	-	708 ± 58	0,623
Etafilcon A	689 ± 66	-	-	-	-	701 ± 67	0,184
P valor*	0,872	-	-	-	-	0,671	
Orbiscan (µm)							
Lotrafilcon A	640 ± 41	642 ± 44	640 ± 42	675 ± 48	679 ± 47	650 ± 38	0,149
Etafilcon A	638 ± 47	638 ± 51	641 ± 48	680 ± 58	691 ± 57	672 ± 52	< 0,001
P valor*	0,731	0,346	0,908	0,533	0,097	0,005	

6.4.4.- Edema corneal periférico

Se han encontrado diferencias significativas ($P < 0,05$ test t Student para datos apareados) entre el edema corneal periférico (superior, inferior, nasal y temporal) inducido por las lentes de bajo Dk (etafilcon A) y las de alto Dk (lotrafilcon A) sólo con los valores de paquimetría Orbscan tomados inmediatamente después de retirar las lentes de contacto (Tabla 6.7).

	Lotrafilcon A (%)	Etafilcon A (%)	P Valor*
US			
Central	-0,89 ± 1,95	1,89 ± 3,20	0,003
Superior	2,34 ± 5,20	2,63 ± 7,36	0,840
Inferior	1,69 ± 6,55	2,91 ± 8,41	0,404
Nasal	1,90 ± 8,23	5,24 ± 5,54	0,079
Temporal	1,62 ± 9,76	3,18 ± 9,08	0,503
Orbscan			
Central	1,67 ± 2,22	4,98 ± 3,07	0,008
Superior	2,04 ± 3,25	6,62 ± 8,39	0,034
Inferior	1,38 ± 1,74	5,24 ± 5,54	0,009
Nasal	1,50 ± 2,00	3,41 ± 3,14	0,009
Temporal	1,27 ± 1,47	4,46 ± 3,32	0,003

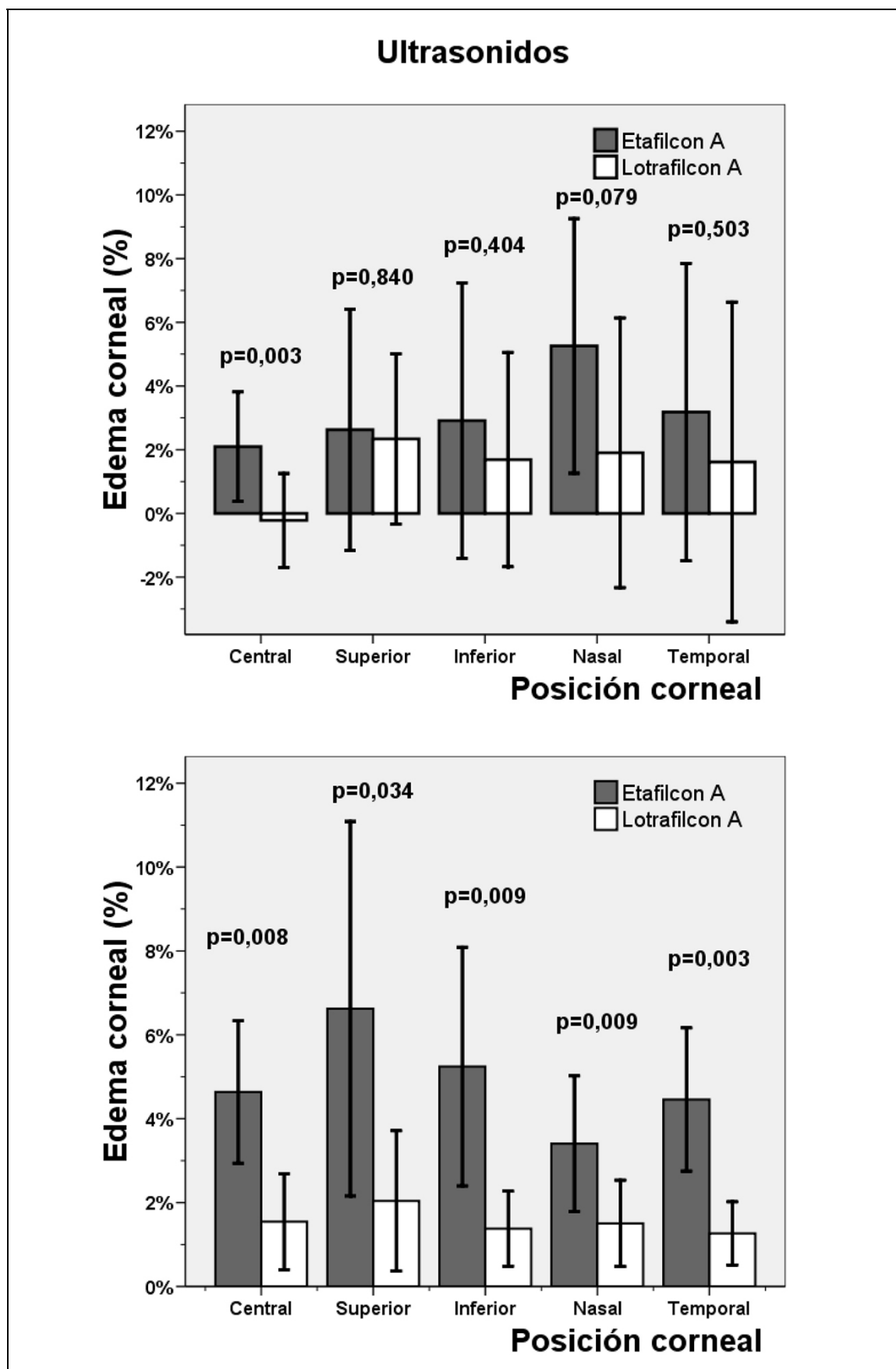
Tabla 6.7. Edema corneal central y periférico inducido después de una semana de uso prolongado.

*Test t Student para datos apareados. Las medidas fueron tomadas inmediatamente después de retirar las lentes de contacto.

Sin embargo, las diferencias entre el edema corneal inducido entre ambas lentes de contacto no fue significativo al utilizar los valores de paquimetría periférica US ($P > 0,05$ test t Student para datos apareados).

Tampoco se han encontrado diferencias significativas ($P > 0,05$ Re-ANOVA) entre el edema corneal inducido en las diferentes localizaciones corneales (central versus periferia superior, inferior, nasal y temporal) para ninguna de las dos lentes con ambos paquímetros, US y Orbscan (Figura 6.7).

Figura 6.7 (derecha). Porcentaje de edema corneal (central y periférico) inducido tras una semana de uso prolongado de las lentes de alto (lotrafilcon A) y bajo (etafilcon A) Dk medido inmediatamente después de retirar las lentes de contacto con US y Orbscan tanto en el centro como en la periferia corneal (superior, inferior, nasal y temporal). Se representa el valor de P calculado con test t Student para datos apareados entre las lentes de etafilcon A y las de lotrafilcon A en cada zona corneal. **Arriba** se representa el porcentaje de edema corneal determinado con paquimetría US. Sólo los valores de edema central presentan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$ test t Student para datos apareados). Las diferencias entre lentes de contacto no fueron significativas ($P=0,385$, Re-ANOVA), tampoco entre el edema corneal central y periférico ($P=0,434$, Re-ANOVA) o entre la interacción entre el tipo de lente y la localización corneal ($P=0,616$, Re-ANOVA). Las diferencias entre el edema corneal central y periférico no son significativas ($P=0,262$ Re-ANOVA para las lentes etafilcon A y $P=0,583$ Re-ANOVA para las de lotrafilcon A). **Abajo** se representan el porcentaje de edema determinado con Orbscan. En este caso las diferencias son estadísticamente significativas en todas las localizaciones corneales ($p<0,05$ test t Student para datos apareados y Re-ANOVA) pero las diferencias no son estadísticamente significativas respecto de la localización corneal ($P=0,336$ Re-ANOVA) o respecto de la interacción entre lente y localización corneal ($P=0,380$ Re-ANOVA). Las diferencias entre el edema corneal central y periférico no son significativas ($P=0,158$ Re-ANOVA para las lentes de etafilcon A y $P=0,901$ Re-ANOVA para las de lotrafilcon A). Las barras de error representan el IC al 95%.



6.5.- MONITORIZACIÓN NO INVASIVA DEL EDEMA CORNEAL CENTRAL Y PERIFÉRICO

Se ha monitorizado las variaciones en el espesor corneal central durante una semana previa al uso de lentes de contacto y durante una semana de uso prolongado midiendo el espesor corneal sin retirar las lentes de contacto con Orbscan y OCT.

6.5.1.- Paquimetría central

La evolución del espesor corneal central de cada ojo en función de la lente de contacto adaptada se muestra en la figura 6.8 y en la tabla 6.4. Se aprecia como con la paquimetría Orbscan se encuentran diferencias significativas ($P < 0,05$ test t Student para datos apareados) en el espesor corneal central medido con y sin lentes de contacto después de 7 días de uso prolongado. El espesor corneal central fue mayor en las córneas que portaron las lentes de bajo Dk (etafilcon A) frente a las que portaron las lentes de alto Dk (lotrafilcon A). Por su parte, con la paquimetría OCT sin retirar las lentes de contacto se encuentran diferencias significativas ($P < 0,05$ test t Student para datos apareados) en la visita 4, después de sólo 3 días de uso prolongado.

Las medidas paquimétricas de Orbscan y OCT con y sin retirar la lente de contacto muestran una buena repetibilidad y elevado grado de ajuste (tabla 6.2, figura 6.4).

6.5.2.- Paquimetría periférica

La monitorización de los cambios en el espesor corneal periférico se realizó con el paquímetro Orbscan (figura 6.9). El grado de acuerdo entre la paquimetría US y

Orbscan para las medidas corneales periféricas se recoge en la tabla 6.1 y figuras 6.5 y 6.6.

Las diferencias en el edema corneal periférico entre ambas lentes de contacto sólo fueron significativas con la paquimetría Orbscan (figura 6.7), que encontró un mayor edema periférico en las córneas que portaron las lentes de bajo Dk (etafilcon A) frente a las que usaron las lentes de alto Dk (lotrafilcon A).

Figura 6.8 (derecha). Evolución del espesor corneal central con las lentes de contacto de alto Dk (lotrafilcon A) y de bajo Dk (etafilcon A) medidas con Orbscan (arriba) y OCT (abajo). El espesor corneal con la lente de etafilcon A aumenta con el tiempo más que el espesor corneal con la lente de lotrafilcon A. Ambos equipos (Orbscan y OCT) muestran la misma tendencia en la monitorización del edema corneal central.

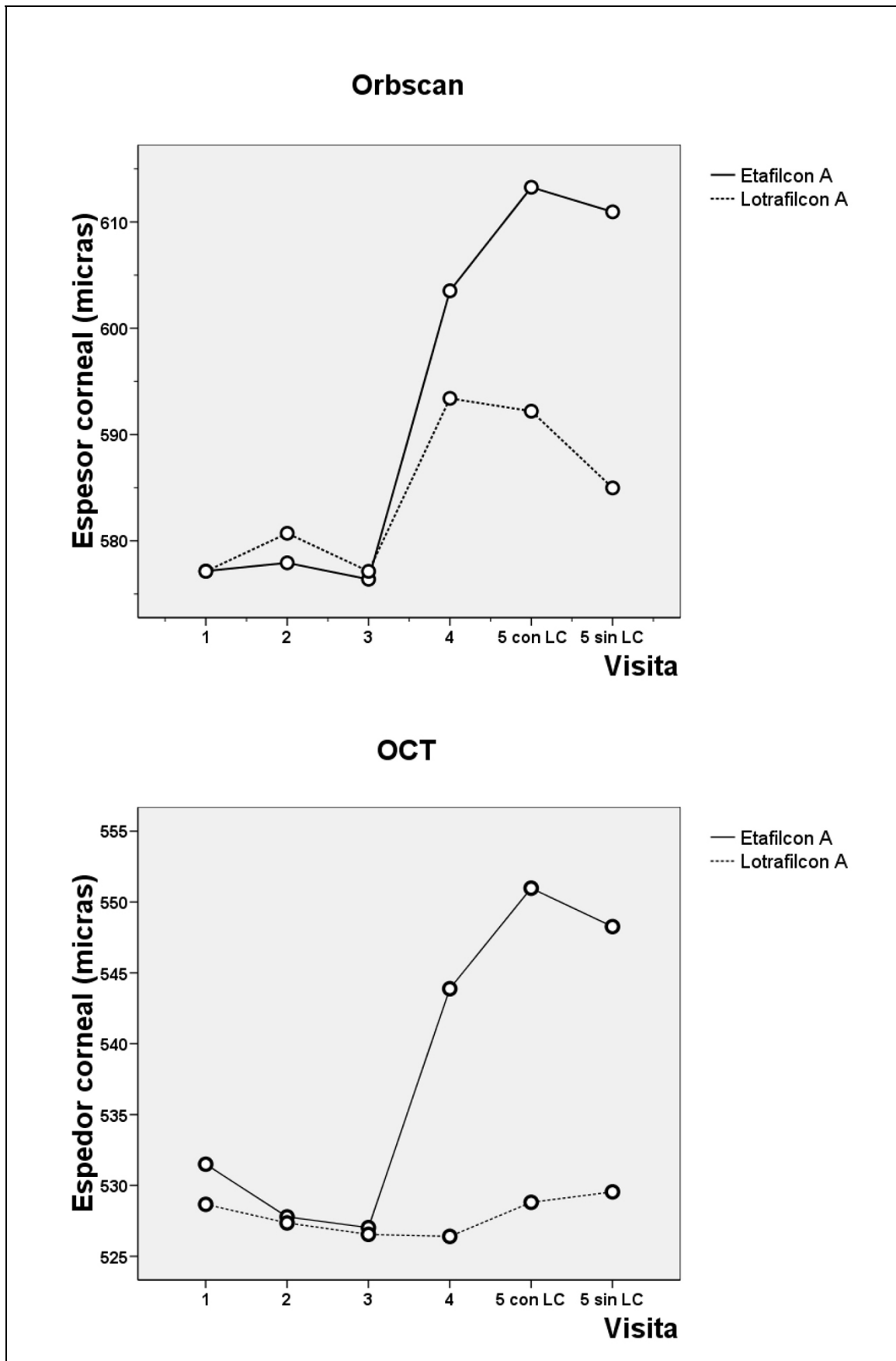
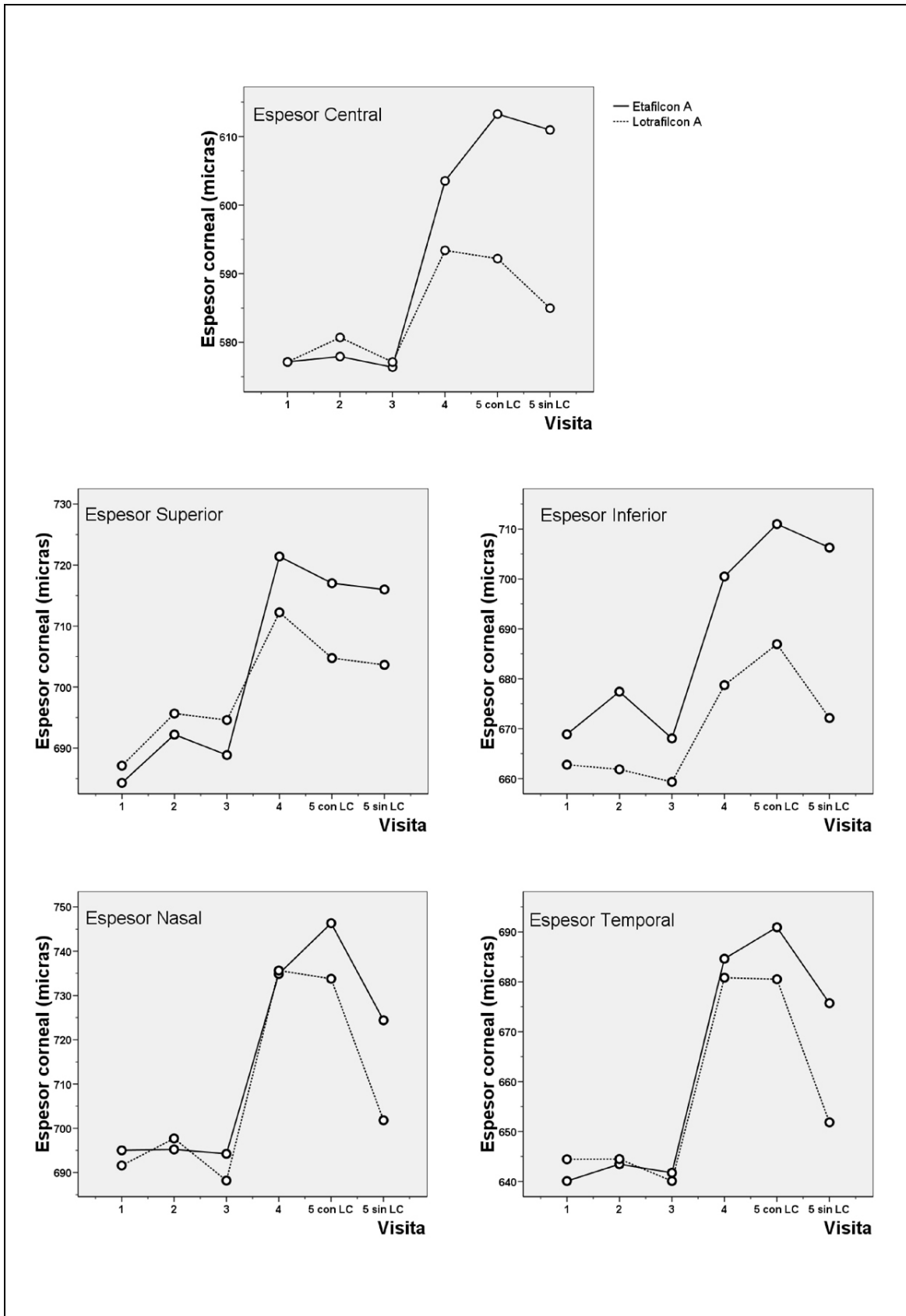


Figura 6.9 (derecha). Medida de la evolución del espesor corneal central y periférico con las lentes de contacto de alto Dk (lotrafilcon A) y de bajo Dk (etafilcon A) con Orbscan en el centro de la córnea (arriba centro), en la zona superior (centro izquierda), en la zona inferior (centro derecha), en la zona nasal (abajo izquierda) y en la zona temporal (abajo derecha). Las lentes de contacto se adaptaron en la Visita 3. La tendencia es que el espesor corneal aumente en todas las localizaciones con la lente de bajo Dk (etafilcon A).



6.6.- ESTUDIO PILOTO VIABILIDAD PARA LA MEDIDA DEL ESPESOR CON Y SIN LENTE DE CONTACTO CON OTRAS TÉCNICAS DE MEDIDA

6.6.1.- Concordancia con y sin lente de contacto: OCT 3D Topcon

La paquimetría media obtenida con el equipo OCT 3D Topcon sin portar la lente de contacto fue de $548,00 \pm 20,37$ micras y la obtenida con la lente de contacto sobre la superficie corneal fue de $547,60 \pm 20,08$ micras ($p=0.754$ test t Student para datos apareados).

La diferencia media fue de $0,40 \pm 3,92$ micras y con un límite de acuerdo desde 8,24 hasta -7,44 y un coeficiente de variación (DS/Media) de 0,003 (figura 6.11).

6.6.2.- Concordancia con y sin lente de contacto: OCT Visante

Los resultados para la medida del espesor corneal central y periférico obtenidos con el equipo OCT Visante se resumen en la tabla 6.9 y en las figuras 6.12 para la medida del espesor central, 6.13 para el espesor nasal, 6.14 para el espesor temporal, 6.15 para el espesor superior y 6.16 para el espesor inferior.

6.6.3.- Concordancia con y sin lente de contacto: Confoscan 4

El espesor central medio determinado mediante microscopía confocal Confoscan 4 fue de $547,65 \pm 37,36$ micras. En 2 sujetos (3 ojos) no fue posible determinar la medida con fiabilidad, uno de ellos por no mantener la fijación necesaria para el contacto con el Z-Ring y el otro por un error en el alineamiento del equipo.

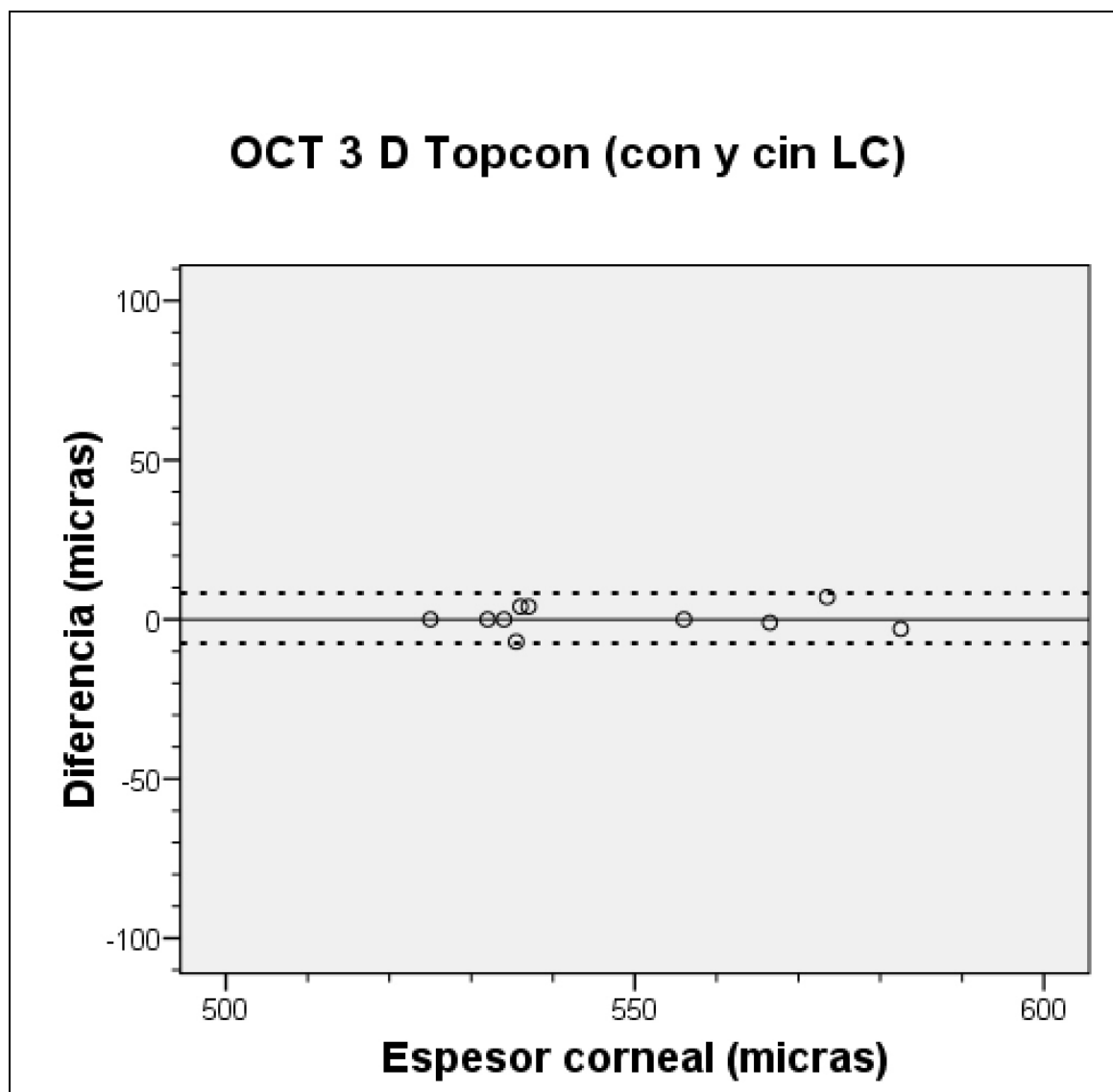


Figura 6.11.- Gráfico de Bland-Altman comparando el espesor corneal central medido con 3D OCT-1000 de Topcon con y sin lente de contacto. Coeficiente de variación (DS/Media) de 0,003.

6.6.4.- Concordancia entre los 3 equipos (paquimetría central)

Finalmente se ha comparado la medida del espesor central entre los tres equipos con un análisis de Bland Altman determinando el grado de acuerdo (media \pm 2 desviaciones estándar) entre los equipos (Tabla 6.10). Desafortunadamente, tanto el OCT 3D Topcon como el Confoscan 4 no permiten obtener medidas del espesor

corneal periférico automáticamente por lo que no se han podido comparar medidas de la periferia corneal.

Las figuras 6.17, 6.18 y 6.19 recogen los gráficos de Bland Altman para la comparativa del espesor central de los tres equipos.

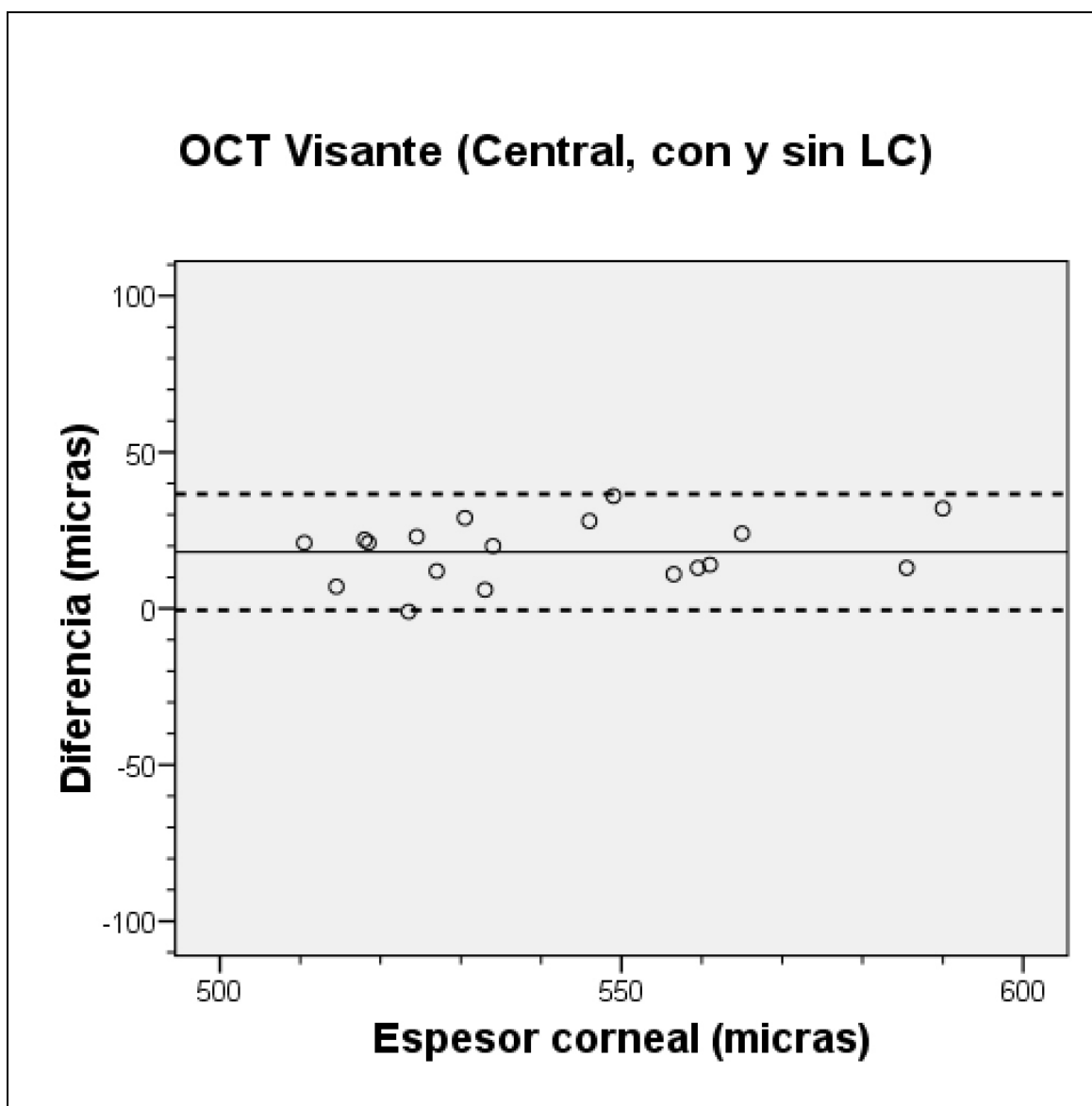


Figura 6.12.- Gráfico de Bland-Altman comparando el espesor corneal central medido con OCT Visante con y sin lente de contacto. LC=Lente de contacto. Coeficiente de variación (DS/Media) de 0,02.

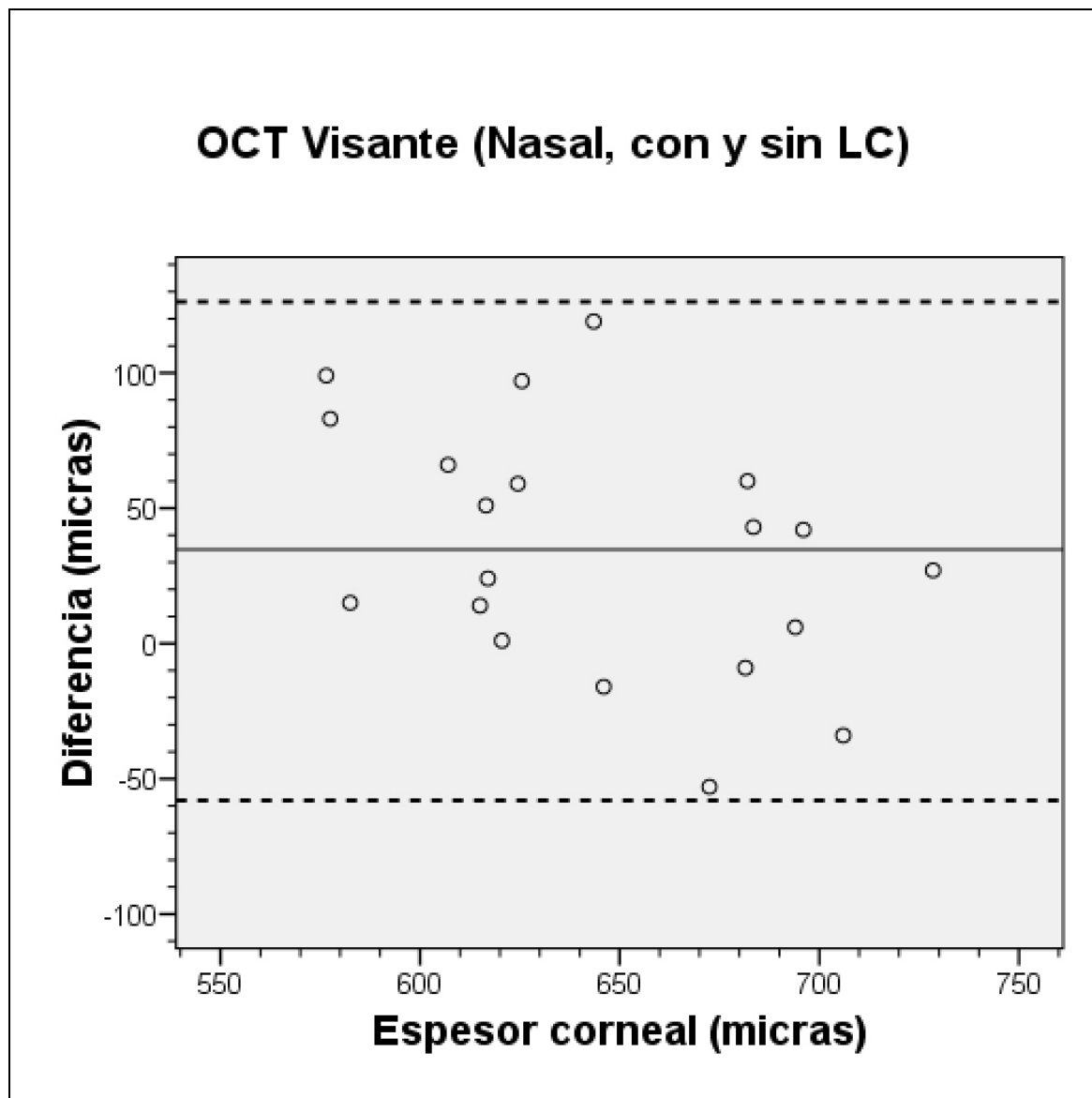


Figura 6.13.- Gráfico de Bland-Altman comparando el espesor corneal nasal medido con OCT Visante con y sin lente de contacto. LC=Lente de contacto. Coeficiente de variación (DS/Media) de 0,05.

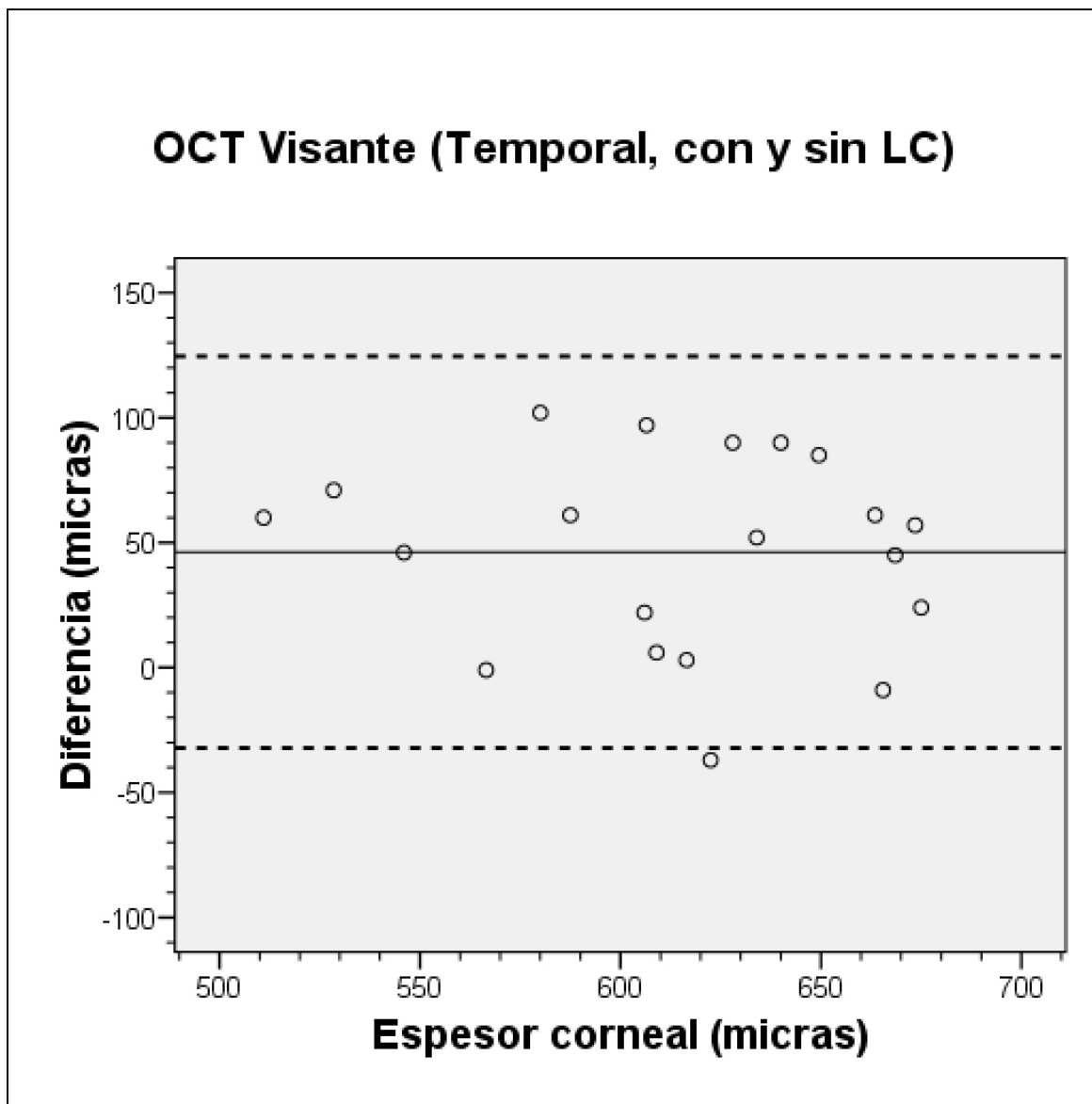


Figura 6.14.- Gráfico de Bland-Altman comparando el espesor corneal temporal medido con OCT Visante con y sin lente de contacto. LC=Lente de contacto. Coeficiente de variación (DS/Media) de 0,06.

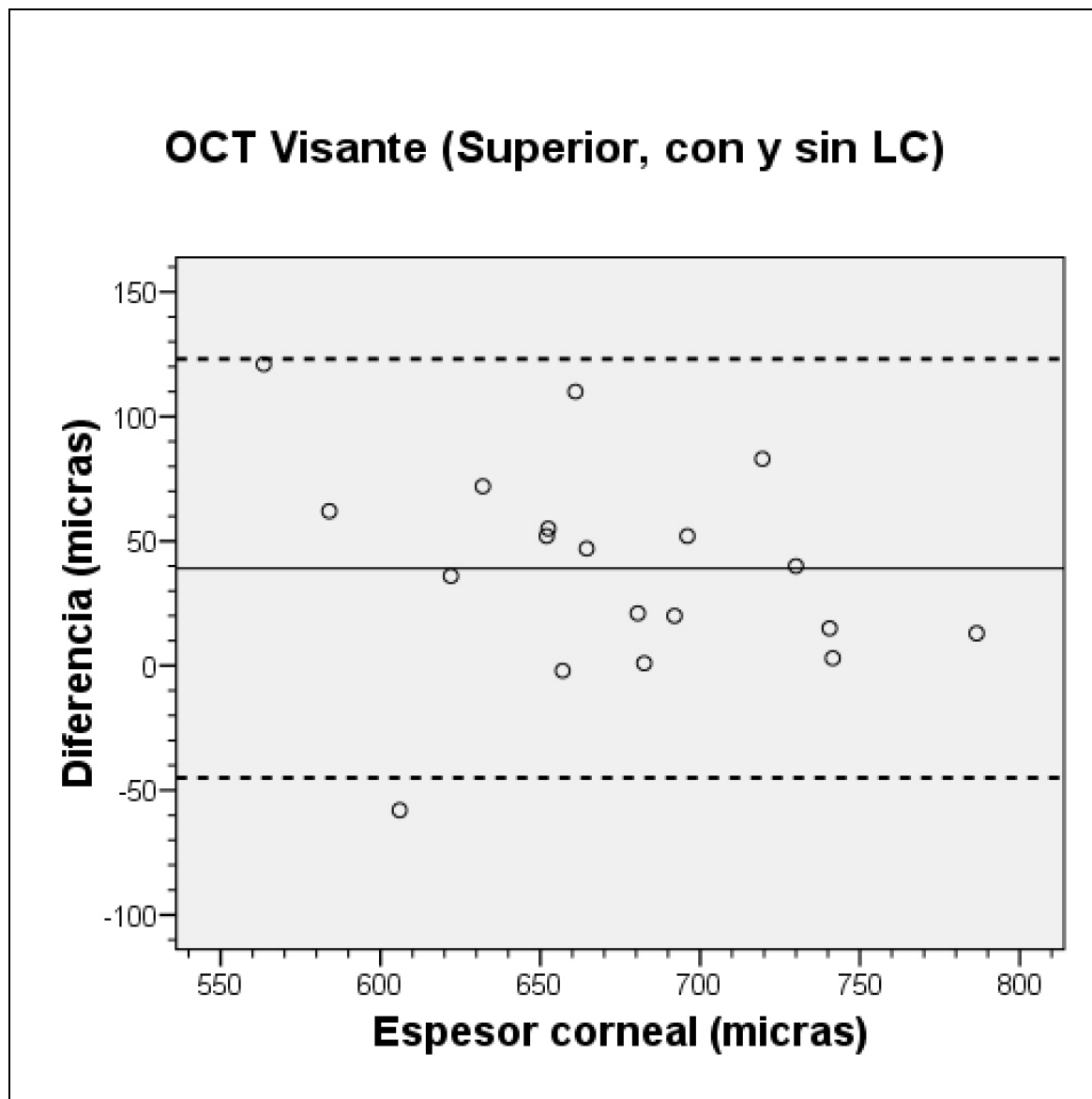


Figura 6.15.- Gráfico de Bland-Altman comparando el espesor corneal superior medido con OCT Visante con y sin lente de contacto. LC=Lente de contacto. Coeficiente de variación (DS/Media) de 0,05.

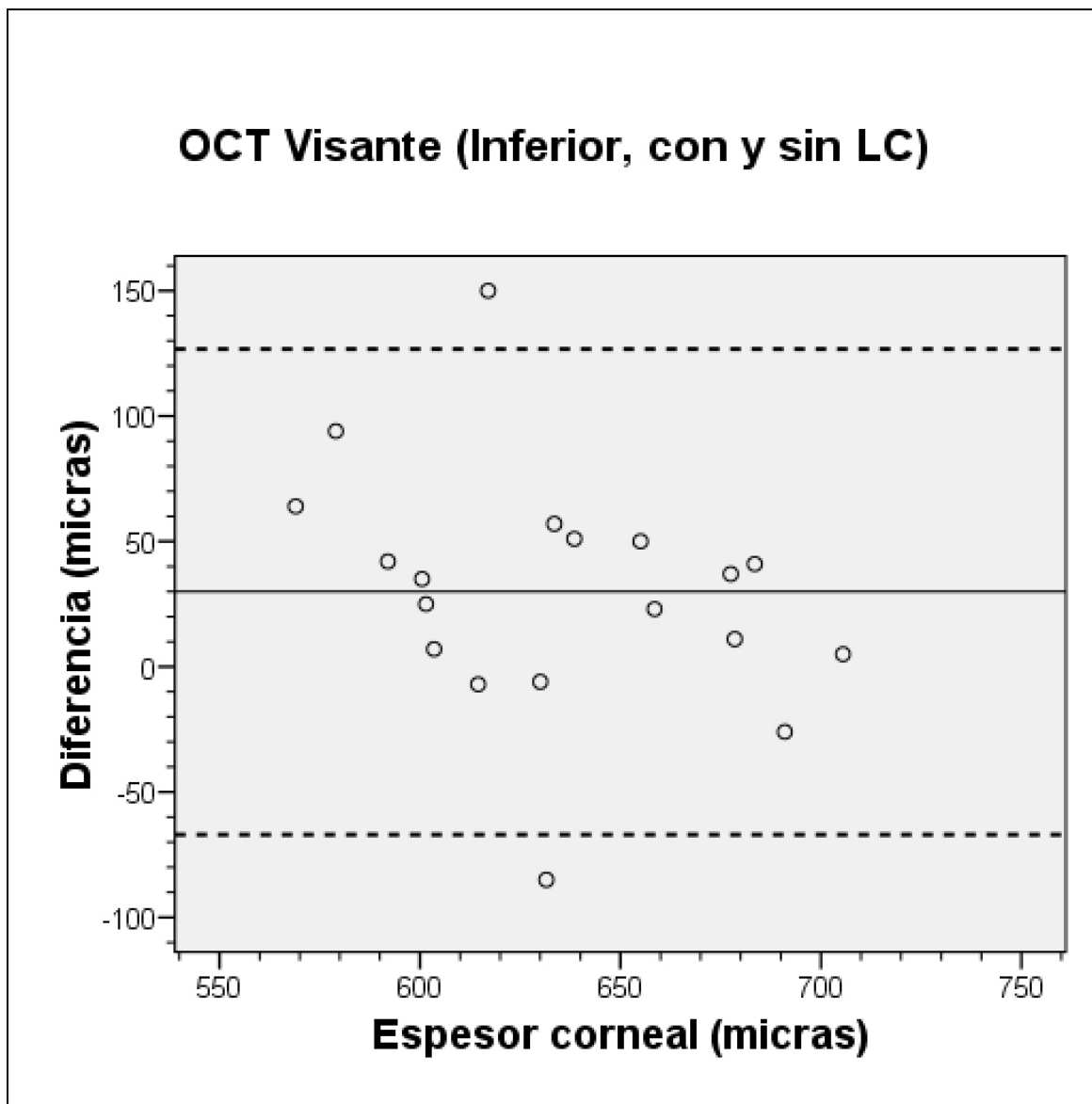


Figura 6.16.- Gráfico de Bland-Altman comparando el espesor corneal inferior medido con OCT Visante con y sin lente de contacto. LC=Lente de contacto. Coeficiente de variación (DS/Media) de 0,05.

	Espesor (sin LC)	Espesor (con LC)	Diferencia	Límite Acuerdo	CV	P*
Central	542,85±33,99	524,75±31,98	18,10±9,26	36,62 a -0,42	0,02	<0,01
Nasal	662,15±41,20	627,45±58,92	34,70±45,82	126,34 a -56,94	0,05	<0,01
Temporal	637,00±50,28	590,75±54,32	46,25±39,20	124,64 a -32,14	0,06	<0,01
Superior	691,32±54,99	652,21±66,07	39,11±42,00	123,11 a -44,90	0,05	<0,01
Inferior	647,50±39,63	619,79±52,79	29,89±48,41	126,71 a -66,92	0,05	0,01

Tabla 6.9.- Resumen de los valores centrales y periféricos (4.0 mm del apex) obtenidos con OCT Visante. LC=Lente de contacto. * P = test t Student para datos apareados. CV= Coeficiente de variación (DS/Media).

	Diferencia	Límite Acuerdo	CV	P*
OCT 3D – OCT Visante	2,20±6,65	15,49 a -11,09	0,01	0,323
OCT 3D – Confoscan 4	-3,00±25,05	47,09 a -53,09	0,03	0,762
OCT Visante – Confoscan 4	-5,06±22,35	39,65 a -49,77	0,02	0,365

Tabla 6.10.- Resumen de la comparación del espesor corneal central (sin lente de contacto) los valores obtenidos por los tres equipos. LC=Lente de contacto. * P = test t Student para datos apareados. CV=Coeficiente de variación (DS/Media).

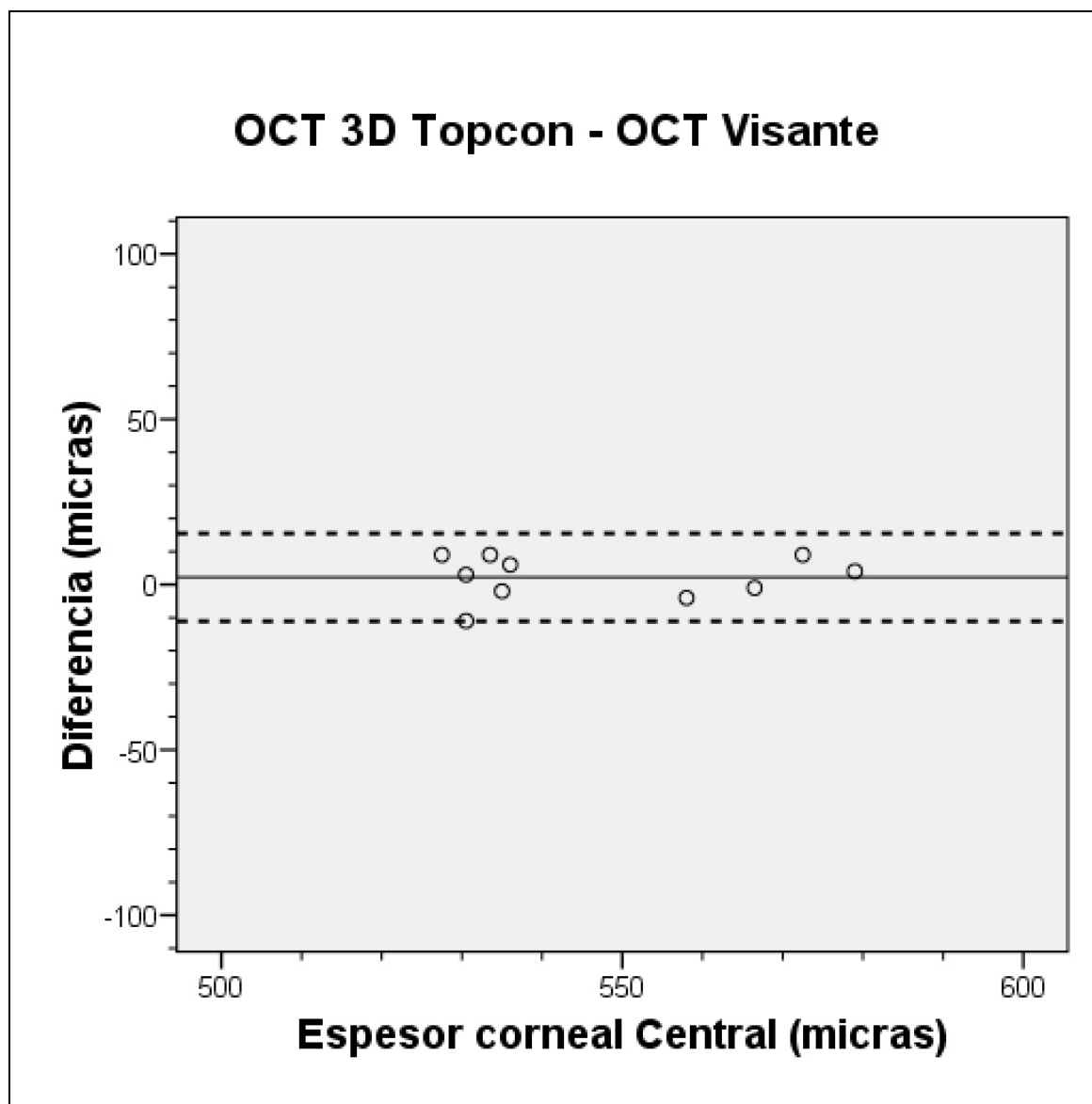


Figura 6.17.- Gráfico de Bland Altman comparando las medidas de espesor central obtenidas con OCT 3D Topcon y OCT Visante. Coeficiente de variación (DS/Media) de 0,01.

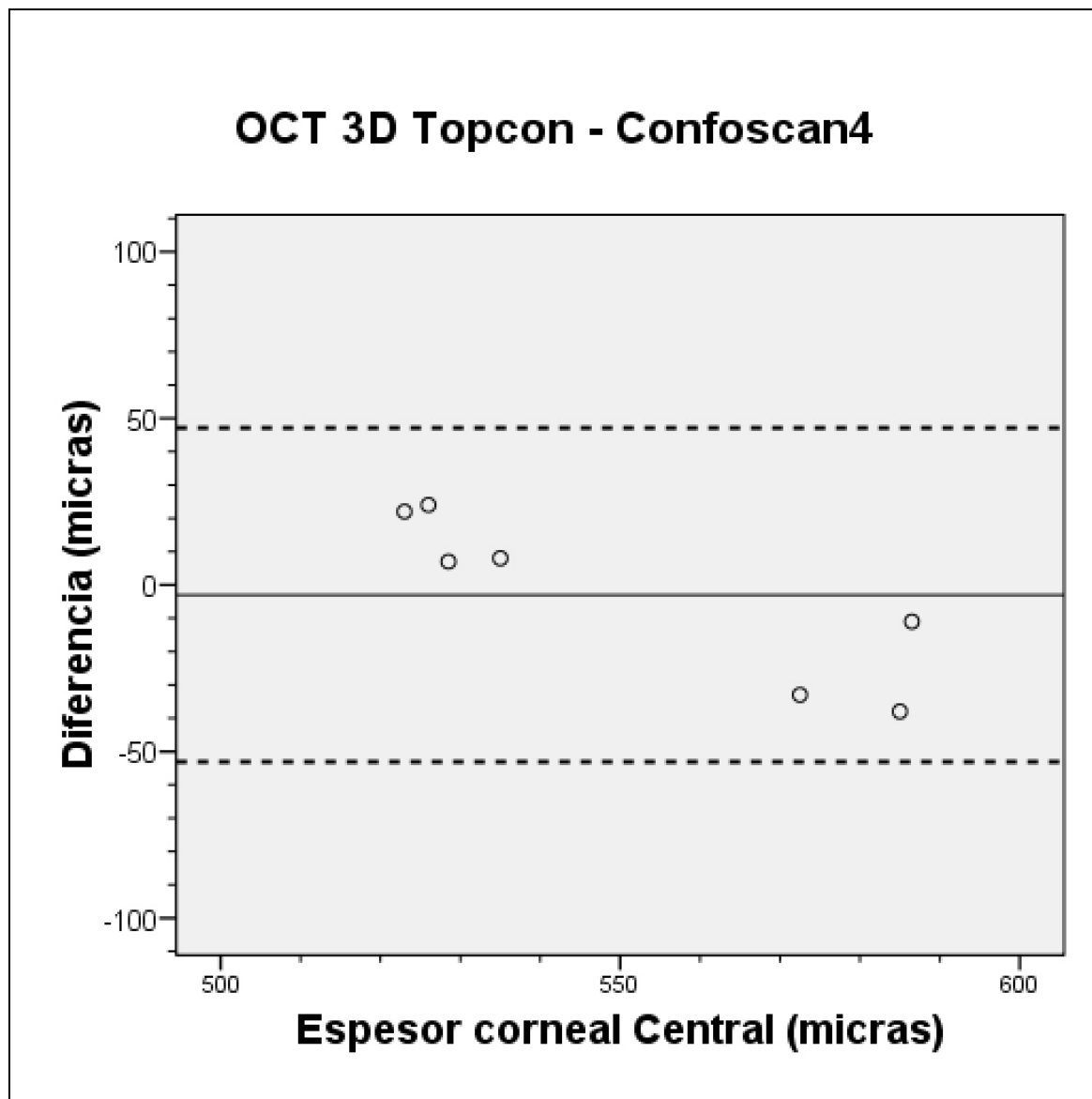


Figura 6.18.- Gráfico de Bland Altman comparando las medidas de espesor central obtenidas con OCT 3D Topcon y Confoscan 4. Coeficiente de variación (DS/Media) de 0,03.

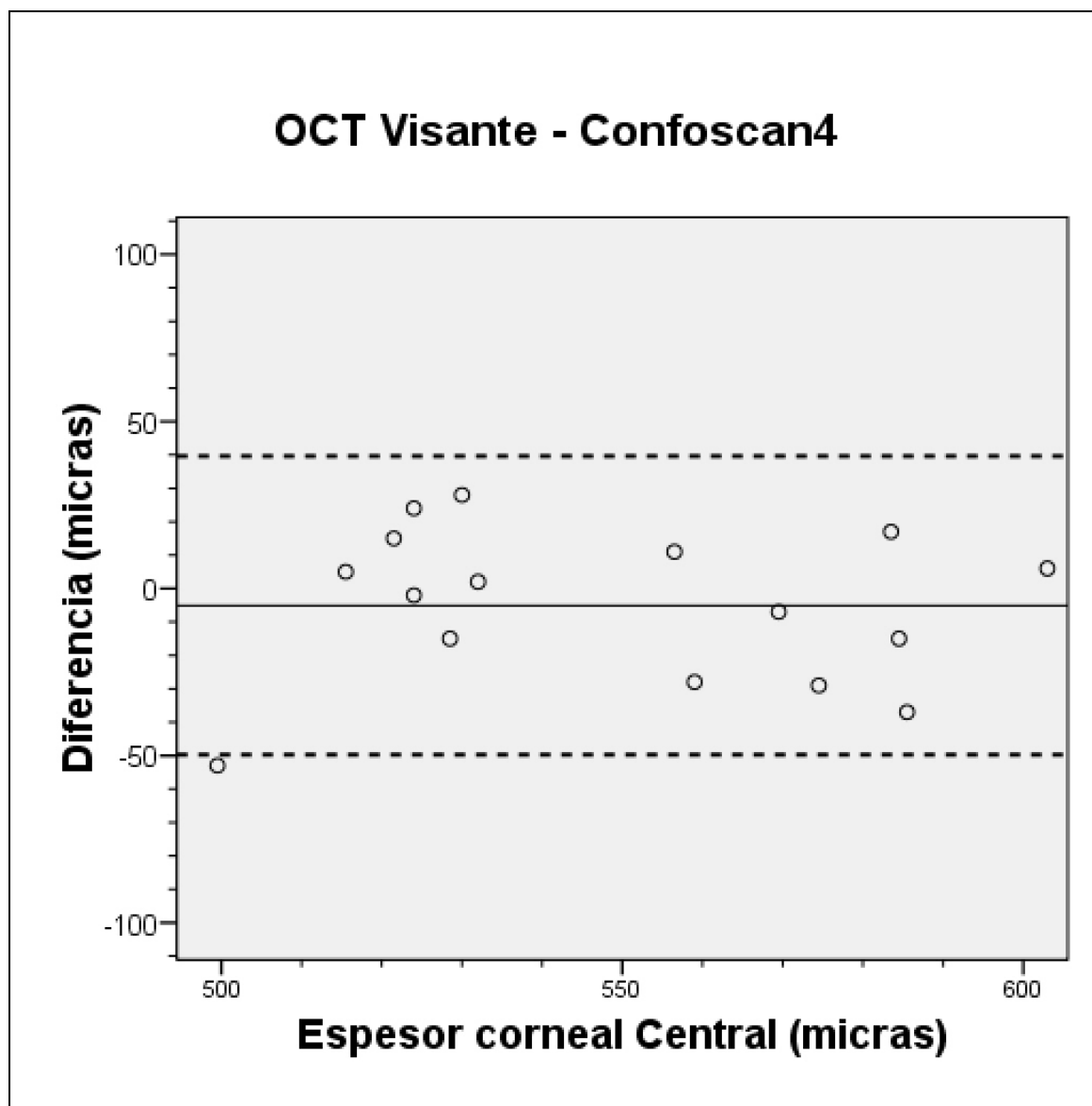


Figura 6.19.- Gráfico de Bland Altman comparando las medidas de espesor central obtenidas con OCT Visante y Confoscan 4. Coeficiente de variación (DS/Media) de 0,02.

7

DISCUSIÓN

7.- DISCUSIÓN

7.1.- CRITERIO DE EDEMA CORNEAL EMPLEADO EN ESTE ESTUDIO

La variedad en los criterios de edema y la dificultad de fijar un valor paquimétrico como límite para clasificar un edema como significativo o no, recomiendan utilizar una descripción relativa del grado de edema corneal, expresándolo en tanto por ciento a partir de la diferencia respecto del valor paquimétrico basal.^{3,11,46,79-82} Además, se sabe que el grado de edema en micras depende del espesor corneal previo⁴⁶, lo que justifica el uso de un valor relativo en tanto por ciento, para permitir la comparación entre diferentes sujetos.

Este es el criterio empleado en este estudio para validar las técnicas no invasivas de medida del espesor corneal comparando el grado de edema inducido por las lentes de contacto, de diferente transmisibilidad al oxígeno, y contrastando la detección de

las esperadas diferencias en el grado de edema entre ambas lentes en función de la topografía corneal, diferenciando entre el edema inducido central y el inducido periféricamente.

Además, las diferencias en el grado de edema aceptado ($4\%^3$) para el uso seguro de lentes de contacto y el grado de edema ($6\%^{11,89}$) que provoca cambios inaceptables a corto o medio plazo aconsejan disponer técnicas de medida del espesor corneal que permitan la detección de niveles de edema inferiores al 4% que son fácilmente determinables utilizando esta medida relativa del grado de edema corneal.

En resumen las principales ventajas de adoptar este criterio son que:

- Permite comparar el grado de edema de diferentes sujetos independientemente de las diferencias en su espesor corneal basal.
- Permite identificar mínimos niveles de edema corneal sin necesidad de fijar un valor como significativo.
- Permite un análisis estadístico simple para comparar el grado de edema en diferentes grupos o cohortes.
- Es el método más empleado en la literatura para calcular el edema inducido por el uso de lentes de contacto, lo que facilita la comparación de los resultados de diferentes trabajos.

Entre las principales limitaciones de calcular el grado de edema corneal inducido en tanto por ciento destacan:

- Un elevado grado de dependencia de la repetibilidad en la técnica de medida del espesor corneal, que puede ocasionar medidas de edema inducido negativo.
- No tiene en cuenta las variaciones fisiológicas en el espesor corneal, por lo que parte de la diferencia en el espesor será edema inducido por la hipoxia pero otra parte puede ser como consecuencia del cambio fisiológico en el espesor corneal.
- Permite detectar diferencias en el porcentaje de edema que pueden ser matemáticamente significativas pero clínicamente irrelevantes, lo que exige una interpretación adecuada de los resultados.

7.2.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

7.2.1.- Grupo muestral

Se seleccionó un grupo de estudio representativo de la población "objetivo" a utilizar lentes de contacto ya sean en régimen de uso diario (quitándoselas para dormir) o en uso prolongado (durmiendo con las lentes de contacto), tanto por edad como por sexo.

El rango de edad de la muestra, entre 18 y 25 años, permite disponer de un grupo de sujetos sin diferencias corneales, tanto en paquimetría central como periférica¹⁴⁸, relacionadas con la edad^{149,150} que puedan afectar al grado de edema inducido por el uso de lentes de contacto y su recuperación.¹⁵¹ Además, esta muestra no presentó complicaciones de la superficie ocular relacionadas con la edad, que puedan contraindicar el uso de lentes de contacto. Entre estas complicaciones destacan las relacionadas con el sexo femenino como consecuencia de cambios hormonales en la menopausia que pueden afectar a la calidad de la película lagrimal¹⁵²⁻¹⁵⁵ o al espesor corneal¹⁵⁶, si bien, otros autores encuentran más alteraciones en la superficie ocular relacionadas con la edad en sujetos varones¹⁵⁷, especialmente en la secreción de las glándulas de Meibomio.

Además de evitar estas alteraciones de la superficie ocular, en este rango de edad se encuentran la mayor parte de los usuarios de lentes de contacto, según una reciente encuesta que encuentra una media de edad de $30,4 \pm 12,6$ años ($29,6 \pm 13,1$ años en España)⁴³ en los usuarios de lentes de contacto durante el año 2007. Por tanto, se considera un grupo de estudio suficientemente representativo de la población usuaria de lentes de contacto.

Respecto a la distribución de sexos, la muestra está formada por 14 mujeres (70%) y 6 hombres (30%) mostrando un sesgo hacia el sexo femenino que también representa a la población portadora de lentes de contacto en la que entre el 56% y el 75% de los portadores de lentes de contacto son mujeres (66% en España).⁴³

La inclusión de un número mayor de mujeres puede resultar controvertida, puesto que se han descrito cambios en la película lagrimal y en el espesor de corneal¹⁵⁸ como consecuencia de los cambios hormonales durante el ciclo menstrual y uso de anticonceptivos orales sin que parezca que exista una clara afectación sobre la película lagrimal que pueda repercutir en el uso de lentes de contacto.¹⁵⁹ Por su parte, los cambios de espesor corneal pueden estar relacionados con receptores de estrógenos presentes en la córnea^{160,161} y podrían afectar a los objetivos de este estudio.

El diseño contralateral del estudio, de manera que cada sujeto es su propio control, permite neutralizar este posible efecto no deseado de los cambios hormonales en el espesor corneal y no afectar a las conclusiones del estudio. También se consideró como criterio de exclusión el embarazo y la lactancia.

Además, se impidió la inclusión de sujetos en tratamiento con fármacos sistémicos que pueden afectar a la superficie ocular, principalmente a la película lagrimal y espesor corneal central.⁴⁶ Y especialmente los tratamientos tópicos ya que su mayoría contienen conservantes, sobre todo cloruro de benzalconio, que pueden afectar negativamente a la superficie ocular.¹⁶²

Otro aspecto importante a destacar es la inclusión de 11 usuarios previos de lentes de contacto (2 portadores de lentes RPG y 9 de lentes hidrofílicas), por el posible efecto que este uso pudiera tener sobre su topografía y paquimetría corneal^{93,163,164} especialmente en usuarios de larga evolución¹⁶⁵, es decir, superior a 2 años de uso. Si bien, existe una enorme variabilidad relacionada con el periodo de tiempo necesario

para estabilizar la morfología corneal después del uso de lentes de contacto, puesto que depende principalmente del tipo de lentes de contacto utilizadas ya sean RPG o LCH y de la antigüedad de uso, por lo que no hay consenso en el tiempo necesario para que desaparezca el posible efecto de las lentes de contacto sobre la topografía corneal (warping corneal), recomendándose varias visitas de monitorización tanto en usuarios de lentes de contacto RPG¹⁶⁶ como LCH.¹⁶⁷

Estos 11 sujetos, portadores de lentes de contacto, suspendieron su uso durante tres semanas previas al inicio del estudio y además su paquimetría, central y periférica, fue monitorizada durante la primera semana del estudio sin utilizar lentes de contacto, sin que se detectaran cambios significativos en su paquimetría corneal ni diferencias entre ambos ojos, por lo que los posibles efectos derivados del uso de lentes de contacto no afectarán a los resultados y conclusiones de este estudio.

Finalmente, el rango de ametropías incluido (equivalente esférico de +2,00 D a -4,75 D), se corresponde con ametropías moderadas entre $\pm 6,00$ D con astigmatismos leves, menores de 2,00 D que permitieran su corrección con el equivalente esférico (dentro del rango de fabricación de las lentes de contacto empleadas en este trabajo). Puesto que ambas lentes se portaron simultáneamente por el mismo sujeto, una en cada ojo, para inducir diferente grado de edema. Era especialmente importante que las lentes de contacto de ambos ojos fueran similares para no inducir cambios en la transmisibilidad al oxígeno por diferente espesor de las lentes. Por este motivo, se excluyeron los sujetos que presentaban anisometropía mayor de 1,00 D, garantizando que ambas lentes de contacto eran similares en potencia.

En resumen, la muestra elegida se considera representativa de la población usuaria de lentes de contacto y adecuada para conseguir los objetivos de este estudio.

7.2.2.- Diseño contralateral

Uno de los aspectos más controvertidos de este trabajo es la elección de un diseño contralateral en el que cada sujeto porta ambas lentes de contacto, una en cada ojo, para comparar las diferencias en el espesor corneal de ambos ojos, puesto que se ha descrito un posible efecto simpático de un ojo sobre el otro en el grado de edema inducido por el uso de lentes de contacto.^{168,169}

Fonn et al.¹⁶⁸ observó que las lentes de contacto de alto Dk (Iotrafilcon A) inducen menos edema corneal que las lentes de bajo Dk (etafilcon A) utilizando el ojo contralateral como control (sin adaptar lente alguna). Así, las lentes de contacto de alto o bajo Dk eran adaptadas sólo en un ojo durante una noche. Además, ocluyó el ojo de estudio con un parche para incrementar la hipoxia. Así, encontró que cuando adaptaba lentes de contacto de bajo Dk (etafilcon A) la córnea se edematizaba significativamente más que cuando adaptaba lentes de contacto de alto Dk (Iotrafilcon A), concretamente un edema del 8,66% frente al 2,71% respectivamente.

Además, comprobó que el ojo control (sin lentes de contacto) presentaba un mayor edema corneal cuando se adaptaron las lentes de contacto de bajo Dk (etafilcon A) en el contralateral (2,34%) frente al encontrado cuando se usaban las lentes de contacto de alto Dk (Iotrafilcon A) en el ojo contralateral (1,44%). También, obtuvo un edema corneal del 2,65% y 2,33% en el ojo derecho e izquierdo respectivamente cuando no se utilizaba ninguna lente de contacto.

Fonn et al.¹⁶⁸, concluye que las diferencias en el edema corneal del ojo control pueden ser explicadas por un posible efecto simpático o bien que la permeabilidad al oxígeno tiene que ser superior a 175 para no inducir edema corneal.

Fonn et al.¹⁶⁸ utilizó un paquímetro óptico computerizado (Carl Zeiss, Thornwood, NY) para realizar las medidas de espesor corneal que recogía una serie de medidas, eliminando la mayor e inferior de manera que la medida típica produce una desviación estándar de $\pm 5\mu\text{m}$.¹⁶⁸ Esta desviación estándar se situaría entorno a la diferencia de edema detectada en el ojo control que es del 0,9% (2,34% menos 1,44%). Además, los paquímetros ópticos presentan peor repetibilidad¹⁷⁰, estimada entre 10 y 100 μm ¹⁷¹, que la obtenida con paquímetros US o con el Orbscan.

Los resultados de este trabajo coinciden con los aportados por Fonn et al.¹⁶⁸, si bien el porcentaje de edema corneal encontrado en los ojos que portaron las lentes de contacto de alto Dk (Iotraficon A) es menor (1,65% medido con Orbscan y 0,17% medido con OCT) debido principalmente a que las medidas se realizaron por la tarde (16:00 a 20:00 horas) para garantizar que el edema producido por el sueño había desaparecido y que las diferencias están relacionadas con el uso de las lentes de contacto. Además, hay autores que proponen que este es el periodo de tiempo en el que la córnea es más fisiológicamente estable^{46,141,142} y se garantiza que el edema nocturno ha desaparecido.

Por tanto, el edema corneal detectado en los ojos portadores de las lentes de contacto de alto Dk (Iotraficon A) puede deberse a un efecto simpático, a la necesidad de mayor permeabilidad al oxígeno para no inducir ningún grado de

hipoxia o a otros cambios capaces de inducir edema corneal en usuarios de lentes de contacto (cambios en la temperatura de la película lagrimal, cambios en la osmolaridad lagrimal, el grado de humedad ambiental relativa y la acumulación de dióxido de carbono en la lágrima y córnea, etc.).^{11,78}

Por otro lado, está aceptado que el cambio en el espesor corneal inducido por el uso de lentes de contacto es dependiente del espesor corneal basal o inicial, de manera que se estima que una diferencia del 10% en el espesor basal puede alterar el edema inducido por el uso de lentes de contacto en un $2,1 \pm 0,8\%$.⁴⁶ De manera que una córnea delgada de menos de $474 \mu\text{m}$ sometida al mismo estrés con lentes de contacto presentará un mayor grado de edema que una córnea dentro del rango de normalidad, $535 \mu\text{m}$, (IC95% $474\text{--}598 \mu\text{m}$).⁴⁶ Por su parte, una córnea gruesa, superior a $597 \mu\text{m}$ se edematizará menos que la córnea con paquimetría normal.⁴⁶ El diseño contralateral, evita el problema de espesores basales diferentes en los grupos de estudio (lentes de contacto de alto Dk frente a lentes de contacto de bajo Dk), al presentar, ambos ojos valores de paquimetría similares sin diferencias significativas entre ambos ojos, tal y como se describe a continuación.

Otro aspecto a favor del diseño contralateral es la escasa inter-variabilidad entre los datos paquimétricos de un ojo respecto del otro^{172,173}, de manera que asimetrías mayores de $20 \mu\text{m}$ sólo están presentes en aproximadamente el 5% de la población, y, por tanto, diferencias mayores se deberán a posibles alteraciones o patologías. En este trabajo, no se han encontrado diferencias significativas entre el espesor corneal de ambos ojos durante la semana previa al uso de lentes de contacto. Las diferencias previas al uso de lentes de contacto se sitúan entorno a $3\text{--}5 \mu\text{m}$. Sin embargo, una

vez adaptadas las lentes (portando lentes de contacto de diferente Dk en cada ojo) se han encontrado diferencias entre el espesor corneal central de una córnea respecto de la otra entorno a este valor de 20 μm . Estas diferencias de espesor corneal se explican por el diferente grado de hipoxia inducido por las diferentes lentes de contacto empleadas en este estudio (tal como se describe en la siguiente sección).

7.3.- LENTES DE CONTACTO – CAPACIDAD PARA INDUCIR DIFERENTE GRADO DE EDEMA CORNEAL

Se han elegido dos lentes de contacto aprobadas para su uso continuo o prolongado, es decir, durmiendo con las lentes puestas, pero con características bien diferenciadas respecto a su permeabilidad al oxígeno o Dk, con el objetivo de inducir diferente grado de edema corneal, puesto que la hipoxia corneal inducida por las lentes de contacto esta directamente relacionada con su Dk.^{3,4}

En un ojo se adaptaron de forma aleatorizada y enmascarada lentes de contacto de baja permeabilidad, etafilcon A (Dk=33) y en el contralateral lentes de contacto de alta permeabilidad, lotrafilcon A (Dk=175). Esta diferencia de Dk provocará diferente grado de hipoxia corneal y diferente grado de edema corneal entre ambas córneas que ha sido determinado y comparado, para verificar qué técnica paquimétrica permite detectar estas diferencias tal y como se observa en la sección dedicada a los resultados.

Puesto que las lentes de contacto de etafilcon A están aprobadas para su uso continuo durante una semana (seis noches) se limitó el periodo de estudio a una semana para garantizar el enmascaramiento de los sujetos, puesto que la renovación

de las lentes de contacto podría permitir a los usuarios detectar diferencias entre ambas lentes de contacto.

Además, para reforzar el enmascaramiento de los pacientes se evitó la manipulación de las lentes de contacto que se adaptaron por un investigador independiente, que revisó el estado de la superficie ocular en cada visita, garantizando un uso seguro de las mismas por parte de los sujetos. Este diseño, evitó, a su vez, el uso de líquidos de limpieza y mantenimiento que pueden relacionarse con alteraciones de la superficie ocular como queratitis, alergias y otras^{124,174-178} que pudieran afectar a la superficie ocular induciendo diferente grado de inflamación que pudiera afectar al espesor corneal.

También se utilizaron lentes de contacto de baja potencia ($\pm 6,00$ D) en sujetos con anisometropías menores de 1,00 D por lo que las diferencias de espesor corneal en cada uno de los ojos no estarán relacionadas con su potencia y sí lo estarán principalmente con su Dk y diseño, minimizando la diferencia en el valor de transmisibilidad (Dk/t) central o periférica de cada lente. Así se evita esta posible influencia en los resultados del estudio a la hora de comparar las diferencias entre el edema corneal inducido por cada lente de contacto tanto a nivel central como periféricamente.

Después de una semana de uso prolongado se han detectado diferencias significativas entre el edema inducido por ambas lentes de contacto, tanto en el centro como en su periferia. Así, se puede comprobar como el edema corneal central inducido por las lentes de contacto de bajo Dk (etafilcon A) es mayor que el inducido

por la lentes de contacto de alto Dk (Iotraficon A) (tabla 6.4 y 6.5) tanto con la paquimetría US, Orbscan y OCT, en consonancia con trabajos previos.^{20,118,168,179-181} Esta diferencia es esperada por la diferencia de Dk y la relación ya establecida entre el Dk de la lente y el grado de hipoxia corneal que ésta induce.

Fonn et al.¹⁶⁸ encontró un edema corneal central del 2,71% después de 8 horas de sueño con lentes de contacto de Iotraficon A y un 8,66% con lentes de contacto de etafilcon A. Las medidas las realizó con un paquímetro óptico comparando las medidas basales (tomadas a las 16:00 horas) frente a las medidas después de dormir con las lentes de contacto y oclusión del ojo (tomadas a las 7:00 am inmediatamente después de retirar las lentes de contacto).

Wang et al.^{180,181}, utilizando OCT, encontró un edema corneal central del 13,4%¹⁸⁰ al 13,8%¹⁸⁰ y del 12,1%¹⁸¹ después de 3 horas de uso de LCH de bajo Dk y lentes de contacto de PMMA (Dk=0) con el ojo ocluido. Las medidas las tomó por la mañana (después de las 10:00 horas) y 20 minutos después de retirar las lentes de contacto.

Lin et al.¹¹⁸ encontró un edema corneal central del 4,6% y del 2,6% después de 6 noches de uso prolongado de lentes de contacto RPG de Dk medio y alto, respectivamente. Las medidas fueron tomadas por la tarde (basales) y por la mañana (después de 8 horas de uso nocturno con ojo ocluido) después de retirar las lentes de contacto.

Haque et al.¹⁷⁹ encontró un edema corneal central del 4.9% con lentes de contacto RPG después de 4 semanas de uso nocturno. Moezzi et al.²⁰ utilizando Orbscan,

encontró un edema corneal central del 15% utilizando LCH de bajo Dk y del 13% con lentes de contacto de PMMA con oclusión del ojo durante 3 horas.

El edema corneal central encontrado en este trabajo es mucho menor que el descrito por Fonn,¹⁶⁸ Wang,^{180,181} Lin,¹¹⁸ Haque,¹⁷⁹ y Moezzi.²⁰ Las diferencias pueden explicarse por varios motivos. En este trabajo las medidas del espesor corneal se han realizado por la tarde (entre las 16:00 y las 20:00 horas) para garantizar que el edema inducido por el sueño había desaparecido y que las diferencias se deben a las lentes de contacto portadas y también por ser el periodo del día en el que la córnea es más fisiológicamente estable como se ha descrito anteriormente.^{46,80,82,141} Además, no se ha ocluido ningún ojo para realizar las medidas en las condiciones más similares al uso clínico de las lentes de contacto aprobadas para su uso prolongado.

Por su parte, no existen trabajos previos que describan diferencias en el grado de edema periférico inducido por lentes de contacto de etafilcon A o lotrafilcon A. Las diferencias en el grado de edema inducido en la periferia corneal entre ambas lentes de contacto sólo es significativa con la paquimetría Orbscan ($P < 0,05$ test t Student para datos apareados) mientras que con la paquimetría US estas diferencias solo son significativas en el edema corneal central. Es decir, al utilizar la medida de US no se encuentran diferencias significativas en el edema periférico inducido por ambas lentes de contacto (figura 6.7) aún siendo lentes con valores de Dk muy diferentes.

El motivo por el que la paquimetría US no detectó diferencias en el grado de edema inducido por ambas lentes de contacto puede explicarse por la mayor variabilidad de las medidas de la paquimetría US que presentó peores coeficientes de repetibilidad

(tabla 6.2) que el Orbscan en la medida de la paquimetría periférica tal y como se detalla más adelante (sección dedicada a la concordancia-repetibilidad).

Esta mayor variabilidad de la paquimetría periférica US puede estar relacionada con aspectos procedimentales, alineamiento y perpendicularidad de la sonda, tamaño de la sonda, precisión en la repetición de las medidas en la misma zona en las diferentes visitas de seguimiento, etc. Esta variabilidad podría cuestionar su calificación como técnica "gold standard" para la medida del espesor corneal, especialmente en las medidas periféricas. Sin embargo, la paquimetría Orbscan, presenta una mejor repetibilidad en la medida periférica y consigue detectar las diferencias de edema corneal tanto central como periférico, esperadas por la diferencia de Dk entre ambas lentes de contacto.

Las lentes de contacto elegidas para el estudio y las características de porte (uso prolongado sin manipulación del sujeto) parecen adecuadas para inducir diferentes grados de hipoxia y de edema corneal tanto central como periférico, evitando efectos secundarios de los líquidos de limpieza y mantenimiento y garantizando el enmascaramiento de los sujetos participantes en el estudio al no precisar su manipulación. El enmascaramiento del equipo investigador se garantizó con la revisión biomicroscópica por parte de un investigador independiente, mientras que la realización de las medidas del espesor corneal se realizó por personal que desconocía la lente que se portaba en cada ojo. El análisis estadístico también se realizó de forma enmascarada.

7.4.- CONCORDANCIA Y REPETIBILIDAD DEL ESPESOR CENTRAL CORNEAL CON US, ORBSCAN Y OCT

La precisión y repetibilidad de diferentes paquímetros (ópticos, US, Orbscan, OCT, etc.) para la medida del espesor corneal central ha sido ampliamente estudiada en la literatura en sujetos sanos^{142,172,173,182-184} procesos de cirugía refractiva¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ y en usuarios de lentes de contacto para determinar el grado de edema inducido por la hipoxia corneal.^{15-20,116,168,169,180,181} Sin embargo, apenas hay trabajos que estudien el grado acuerdo para las medidas periféricas corneales y del edema periférico inducido por el uso de lentes de contacto.

7.4.1.- Paquimetría Central (US, Orbscan y OCT).

Se ha encontrado una correlación similar entre la paquimetría central US, Orbscan y OCT previamente al uso de lentes de contacto, después de su uso y durante su uso (sin retirar las lentes de contacto).^{111,142,171}

La paquimetría OCT presenta un valor menor que la US tanto en córneas sin edema como en córneas con edema inducido por el uso de lentes de contacto (aproximadamente 27 μm). Esta diferencia está de acuerdo con trabajos previos.^{181,189}

Por su parte, la paquimetría central con Orbscan presenta valores mayores que la US tanto en córneas con y sin edema (aproximadamente de 20 μm a 32 μm). Las diferencias descritas la literatura entre la paquimetría US y el Orbscan tienen una mayor variabilidad. Así, la paquimetría Orbscan sobreestima el espesor corneal en

córneas de espesor normal y lo infravalora en córneas tras LASIK^{171,190-192}, en los valores de paquimetría periférica^{142,193}, o en córneas irregulares como en queratoconos.¹⁹⁴

No se ha encontrado una explicación definitiva a estas diferencias¹⁷¹ proponiéndose varias hipótesis, desde la influencia del espesor de la película lagrimal, cambios en el índice de refracción estromal, diferencias en el grado de hidratación corneal, cambios en la forma y densidad de la estructura corneal y otros.^{171,195}

Boscia et al.¹⁹⁶ concluye que la causa de estas diferencias tiene que estar en el proceso de adquisición óptico puesto que la repetibilidad de las medidas es buena por lo que no se debe a un error de software o cálculo del equipo.

Los coeficientes de repetibilidad, para la medida del espesor central, de Orbscan (menor del 2%) y del OCT (menor del 1%) tanto para las medidas con las lentes de contacto como sin lente, son inferiores a los previamente descritos¹⁸² para el OCT (menor del 3%) y similar para los descritos para el Orbscan (aproximadamente de 10 μ m).^{171,197} Estos coeficientes sugieren que durante la misma sesión, la medida del espesor corneal central es repetible y que no es necesario adquirir un elevado número de medidas para estimar el valor de paquimetría central.¹⁸²

7.4.2.- Paquimetría periférica (US versus Orbscan)

La repetibilidad de las medidas paquimétricas periféricas con US es peor que la obtenida por el Orbscan. Además, el grado de acuerdo entre las medidas periféricas, tanto superior, inferior, nasal como temporal entre US y el Orbscan es pobre tanto en

la primera visita (córneas sin edema) como en la última visita (córneas con edema) (Tabla 6.1 y figuras 6.5 y 6.6).

Estos resultados están en consonancia con estudios previos.^{142,193,198}. Doughty¹⁹⁸ and Jonuscheit¹⁹³ compararon la paquimetría central y paracentral (2,50 a 2,75 mm del ápex corneal) con la obtenida en la periferia (4,0 a 4,5 mm del ápex) a lo largo del meridiano corneal de nasal a temporal en sujetos sanos (no usuarios de lentes de contacto) utilizando el paquímetro US y Orbscan. Ellos encontraron diferencias desde 148 μm (córnea temporal) hasta 87 μm (córnea nasal). Estas diferencias son mayores a las encontradas en los resultados este trabajo (desde 52 μm (córnea temporal) hasta 18 μm (córnea nasal) medidas en córneas sin edema).

González-Méijome et al.¹⁴² compararon la paquimetría US y Orbscan a lo largo del meridiano corneal vertical (córnea superior e inferior) en 24 sujetos sanos (no usuarios de lentes de contacto) encontrando diferencias similares a las obtenidas en los resultados este trabajo; desde 21 μm (córnea inferior) hasta 40 μm (córnea superior) frente a 37 μm (córnea inferior) hasta 15 μm (córnea superior) encontradas en este trabajo (córneas sin edema).

La principal diferencia entre este trabajo y los estudios previos es que se ha comparado la paquimetría periférica US y Orbscan tanto en el meridiano vertical como en el horizontal, incluyendo cinco localizaciones corneales diferenciadas, en el centro y en la periferia superior, inferior, nasal y temporal a 2,5 mm del limbo aproximadamente. También, se han comparado estas diferencias en córneas sin

edema (visita 1) y en córneas con edema corneal inducido por el uso prolongado de lentes de contacto durante una semana (visita 5 medidas sin lentes de contacto).

Estos resultados confirman un mal acuerdo entre las medidas corneales periféricas obtenidas con US y con Orbscan, si bien, la repetibilidad del Orbscan es superior a la encontrada por el paquímetro US en todas las localizaciones, tanto en córneas sin edema como en aquellas con edema inducido por el uso prolongado de lentes de contacto durante 7 días.

7.5.- DIFERENCIAS ENTRE EDEMA CENTRAL VERSUS PERIFÉRICO

El uso de lentes de contacto puede inducir edema corneal por hipoxia y cambios osmóticos.^{12,20} Sin embargo, como ya se ha mencionado, existe cierta controversia sobre las posibles diferencias entre el grado de edema corneal central y periférico inducido por el uso prolongado de lentes de contacto.

Se ha aceptado hasta ahora que la córnea se edematizaba uniformemente¹⁵, aunque algunos autores han encontrado un edema menor en el centro¹⁶ y recientemente hay trabajos que proponen un grado de edema mayor en el centro que en la periferia.¹⁷⁻²⁰ Sin embargo, pocos de estos trabajos comparan las diferencias en el edema corneal inducido por lentes de contacto aprobadas para su uso prolongado, es decir, estos trabajos se han realizado en condiciones de uso "no clínicas" induciendo niveles de hipoxia y de edema no tolerables por la fisiología corneal (superiores al 6%).^{11,89} No se conoce, por tanto, el grado de edema periférico inducido con el uso lentes de contacto aprobadas para su uso prolongado.

En este trabajo se ha comparado el edema corneal central y periférico inducido por dos lentes de contacto de diferente permeabilidad (alto y bajo Dk) y no se han encontrado diferencias entre el edema corneal central y el periférico (Re-ANOVA $P>0,05$) tanto con paquimetría US como con Orbscan en ninguno de los ojos que portaban cada una de las lentes de contacto (tabla 6.7).

El edema corneal inducido por el uso prolongado de lentes de contacto de bajo (etafilcon A) y alto (lotrafilcon A) Dk presenta la misma tendencia a nivel periférico, si bien, las lentes de alto Dk inducen menor edema que las lentes de bajo Dk en toda la córnea. El edema periférico fue mayor en los ojos que portaron las lentes de contacto de bajo Dk (etafilcon A) y las diferencias fueron estadísticamente significativas con la paquimetría Orbscan por presentar menor variabilidad (mejor repetibilidad). Estas diferencias son las esperadas por la diferente permeabilidad al oxígeno de ambas lentes.

Sin embargo, no se han encontrado diferencias ($P>0,05$ Re-ANOVA) entre el edema corneal central y el periférico con ninguna de las lentes de contacto empleadas en este estudio, lo que sugiere que el edema corneal central no es superior al edema corneal periférico con el uso de lentes de contacto aprobadas para su uso prolongado. La paquimetría Orbscan resulta más útil para el estudio de los cambios periféricos que la paquimetría US, al presentar mejor repetibilidad.¹⁹⁹

Moezzi et al.²⁰ estudió el edema inducido en respuesta al uso de lentes de contacto de bajo Dk (lentes de contacto de HEMA y PMMA) durante tres horas con el ojo

ocluido empleando la paquimetría Orbscan. Así, encontró un 15,1% de edema central con las lentes de contacto de HEMA y un 12,6% con las de PMMA que disminuía hacia la periferia. Estos autores concluyen que el edema periférico es menor debido a las diferencias anatómicas en la unión entre la córnea y la esclera en el limbo.

Otros autores han sugerido que las diferencias anatómicas de la córnea periférica^{2,17-19}, las diferencias en la transmisibilidad al oxígeno de las lentes de contacto en su periferia, como consecuencia de su potencia (las lentes de contacto para corregir miopía son más delgadas en el centro que en su periferia), el efecto del intercambio lagrimal bajo las lentes de contacto o el cambio de la distribución de oxígeno en el epitelio corneal¹⁷⁻¹⁹ pueden explicar estas diferencias en el edema corneal inducido en la periferia versus el centro de la córnea.

Sin embargo, Moezzi²⁰ en su estudio utilizó lentes de contacto de PMMA que no cubren la totalidad de la córnea al tener un diámetro menor que el corneal. Por lo que la periférica de la córnea no estará sometida al mismo nivel de hipoxia que el centro en los ojos que portaron las lentes de contacto de PMMA frente a los que portaron las lentes de contacto de HEMA, que tienen un diámetro superior al corneal (apoyo escleral).

El porcentaje de edema corneal central inducido en este trabajo, por las lentes de contacto de bajo Dk (etafilcon A) ha sido del 4,98% sensiblemente inferior al previamente reportado por otros autores.^{20,118,168,179-181} La explicación de esta diferencia ya se ha descrito anteriormente (sección lentes de contacto – capacidad para inducir

diferente grado de edema corneal) asegurando que las diferencias encontradas están directamente relacionadas con las lentes de contacto y no con otros factores.

Estas diferencias, sugieren que la respuesta corneal, central y/o periferia podría ser diferente frente a diferente grado de hipoxia (bajo, moderado o elevado), al igual que se acepta una respuesta bioquímica diferente entre el edema agudo y el edema crónico en usuarios de lentes de contacto (acumulación de lactato frente a acidosis endotelial respectivamente).¹

En esta misma línea de razonamiento, estas diferencias pueden relacionarse con la distinta respuesta central versus periferia descrita entre el edema corneal anterior (sin diferencias entre el edema central y el periférico) y el posterior (con mayor edema central que periférico)⁸⁴ que pueden justificarse por las diferencias anatómicas del endotelio (mayor densidad de células endoteliales en la periferia que en el centro).¹⁴

Si bien, parecen necesarias mayores investigaciones para corroborar que el edema inducido por el uso de lentes de contacto afecta de forma diferente a la zona anterior y/o posterior de la córnea para aclarar definitivamente los mecanismos que provocan el edema corneal en los usuarios de lentes de contacto.¹ Esta observación está en consonancia con la diferencia descrita en la etiología del edema agudo por la producción en el epitelio de lactato y su acúmulo en el estroma anterior¹ que no presentaría diferencias entre el grado de edema central y periférico tal y como se encuentra en este trabajo, mientras que el edema crónico se produciría por la

alteración de la función endotelial que podría presentar diferente grado entre el edema central y el periférico⁸⁴ tal como describen otros autores.¹⁷⁻²⁰

Además, otros factores que contribuyen al edema en usuarios de lentes de contacto se relacionan con cambios en la córnea anterior (epitelio y estroma anterior) como el aumento en la temperatura de la película lagrimal, cambios en la osmolaridad lagrimal, el grado de humedad ambiental relativa y la acumulación de dióxido de carbono en la lágrima y córnea^{11,78}, que no inducirían diferencias entre el grado de edema central y el periférico, tal y como se encuentra en este trabajo.

7.6.- MONITORIZACIÓN NO INVASIVA DEL EDEMA CORNEAL CENTRAL Y PERIFÉRICO

La medida del edema corneal inducido por el uso de lentes de contacto suele realizarse midiendo el edema corneal, después de utilizar diferentes lentes de contacto. Para realizar la medida clásicamente se retiran las lentes de contacto de la superficie ocular. Esta manipulación altera la hidratación de las lentes de contacto, modifica la oxigenación corneal, impide el enmascaramiento y en el caso de utilizar técnicas invasivas (como la paquimetría US que precisa el uso de anestésico) está desaconsejado la inserción de las lentes de contacto inmediatamente después de realizar la medida, por lo que impide la realización de estudios a medio o largo plazo.

Por tanto, no se disponen, hasta la fecha, de técnicas de medida no invasivas que permitan monitorizar las variaciones en el espesor corneal inducidas por el uso de lentes de contacto sin retirar las lentes de la superficie ocular.

En este trabajo se ha monitorizado, durante dos semanas, una previa al uso de lentes de contacto y otra portando las lentes de contacto en régimen de uso prolongado, la paquimetría corneal central con Orbscan y OCT sin retirar las lentes de contacto para detectar diferencias en el edema inducido entre ambas lentes.

Como es previsible, en la visita basal y durante la semana previa la uso de lentes de contacto no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el espesor corneal ($P > 0,05$ test t Student para datos apareados, Tabla 6.4 y 6.6) de ambos ojos con ninguna de las técnicas de medida (US, Orbscan y OCT) y en ninguna localización corneal (central o periferia).

Sin embargo, una vez adaptadas las lentes de contacto, se producen diferencias significativas ($P < 0,05$ test t Student para datos apareados) en el espesor corneal central que fue mayor en los ojos que portaron las lentes de contacto de bajo Dk (etafilcon A). Estas diferencias se encontraron empleando paquimetría OCT en la visita 4, después de sólo 3 días de uso prolongado y empleando la paquimetría Orbscan en la visita 5 (con y sin retirar las lentes de contacto) después de sólo 7 días de uso prolongado (Tabla 6.4). Estas diferencias ($P < 0,05$ test t Student para datos apareados) se corroboraron con las medidas realizadas inmediatamente después de retirar las lentes de contacto tanto con US, Orbscan y OCT (Tabla 6.4).

Analizando cronológicamente los cambios en el espesor corneal central en cada ojo (tabla 6.4 y figura 6.8), en función de la lente de contacto adaptada, los ojos con lentes de contacto de baja permeabilidad (etafilcon A) presentan un engrosamiento

significativo ($P < 0,05$ Re-ANOVA con corrección de Bonferroni) después de una semana de uso de las lentes. Estas diferencias son detectadas con ambas técnicas, Orbscan y OCT, desde el tercer día de uso de las lentes de contacto. Por su parte, los ojos que portaron las lentes de contacto de alta permeabilidad (lotrafilcon A) no mostraron un cambio significativo en su espesor corneal durante los 15 días monitorizados ($P > 0,05$ Re-ANOVA) con la paquimetría OCT, mientras que si fueron significativas con Orbscan ($P < 0,05$ Re-ANOVA con corrección de Bonferroni) por incluir el espesor de la lente de contacto en la medida realizada en la visita 4 y 5 con lente de contacto.

La monitorización del espesor corneal con Orbscan es más controvertida que la realizada con OCT, puesto que no permite diferenciar entre el espesor de la lente de contacto y el espesor corneal (como se obtiene con el OCT). Sin embargo, después de 7 días de uso prologado se encontraron diferencias significativas ($P < 0,05$ test t Student para datos apareados) en el espesor corneal entre ambos ojos tanto al realizar la medida con las lentes de contacto insertadas como inmediatamente después de retirarlas. Estas diferencias sugieren, que incluso midiendo el espesor de la lente de contacto la paquimetría Orbscan podría monitorizar los cambios en el espesor corneal, si bien, sería recomendable, al igual que realiza el OCT, que el software permitiera discriminar entre el espesor de la lente de contacto y el de la córnea para medir solamente éste último.

Los valores de paquimetría medidos con OCT con y sin lente de contacto son muy similares (diferencia media de $0,98 \pm 4,88 \mu\text{m}$), sin embargo, la paquimetría central Orbscan presenta mayor diferencia y variabilidad (diferencia media de $4,85 \pm 13,47$

μm). Esta mayor diferencia se explica principalmente por la inclusión el espesor de la lente de contacto en la medida tal y como se ha detallado anteriormente.

Las medidas del espesor corneal central con Orbscan y OCT (con y sin retirar las lentes) no presentan diferencias estadísticamente significativas con la paquimetría US obtenida inmediatamente después de retirar las lentes de contacto (figuras 6.1 y 6.2). Además, la diferencia entre la medida con y sin retirar la lente de contacto (figura 6.4) entre el Orbscan y el OCT no presenta diferencias significativas. Esto sugiere que permiten estimar la medida del espesor corneal sin que la presencia de la lente de contacto afecte significativamente a la interpretación clínica de las medidas.

Finalmente, el análisis de la repetibilidad de las medidas con y sin lentes de contacto (tabla 6.2) muestra una elevada repetibilidad con ambas técnicas (Orbscan y OCT) tanto para las medidas con las lentes insertadas como sin lentes, si bien, la paquimetría OCT tiene una mayor repetibilidad que la obtenida por Orbscan lo que sugiere que está técnica permite monitorizar con mayor precisión los cambios en el espesor central relacionados con el uso prolongado de lentes de contacto.

Por tanto, el uso de OCT y Orbscan (o ambas técnicas) sin retirar las lentes de contacto permiten realizar un seguimiento de las diferencias inducidas en el espesor corneal central por el uso de lentes de contacto. Ambas técnicas no son invasivas, son repetibles y precisas para monitorizar estos cambios corneales, mostrando la misma tendencia en el edema inducido por el uso prolongado de lentes de contacto.

Estas técnicas pueden ser útiles en estudios clínicos a medio y largo plazo, realizando más medidas clínicas (sin retirar las lentes de contacto), evitando técnicas invasivas que precisan anestesia tópica (paquimetría US), ofreciendo mayor precisión que la paquimetría óptica, un menor entrenamiento y menos fuentes procedimentales de error.^{171,181}

Lamentablemente, el OCT no permitió realizar medidas de espesor corneal periférico por lo que la monitorización de los cambios inducidos por el uso de lentes de contacto en la periferia corneal con el Orbscan están sujetos al mismo inconveniente que la medida central, es decir, la medida de espesor ofrecida por el Orbscan incluye tanto el espesor de la lente de contacto como la paquimetría corneal. Incluso con esta limitación, se detectan diferencias significativas ($P < 0,05$, test t Student para datos apareados) en la paquimetría superior e inferior con sólo tres días de uso de las lentes de contacto (Tabla 6.6). En la paquimetría nasal las diferencias se detectan después de 7 días de uso (Tabla 6.6) y en la paquimetría temporal no se detectan diferencias hasta después de retiradas las lentes de contacto (Tabla 6.6). Estas diferencias pueden deberse a diferencias en el edema corneal inducido, repetibilidad de la medida o a variaciones del espesor de la lente de contacto por cambio en su geometría, hidratación, etc.

Por tanto, no parece muy adecuada la monitorización del espesor corneal periférico, sin retirar las lentes de contacto, con Orbscan siendo necesario modificar el análisis de la imagen para conseguir una medida diferenciada de la paquimetría corneal sin incluir el espesor de la lente de contacto.

Wang et al.¹⁸¹ determinó el espesor corneal a lo largo del meridiano horizontal con OCT adaptando una tarjeta de fijación personalizada de manera que el sujeto explorado modificaba la fijación y se realizaban diferentes escaneos, para posteriormente juntarlos y reconstruir el escaneo total de la córnea. Esta técnica (OCT y tarjeta de fijación personalizada) se ha utilizado recientemente por Haque et al.²⁰⁰ para estudiar las diferencias entre el espesor central y periférico en sujetos no usuarios de lentes de contacto, usuarios de lentes de contacto y pacientes con queratocono.

Feng²⁰¹ ha descrito las diferencias anatómicas entre el centro y el limbo corneal utilizando OCT de manera que escanea la zona limbar. Al igual que Wang et al.¹⁸¹ precisa numerosos escaneos (cada imagen de OCT incluye 100 escaneos o medidas para abarcar todo el meridiano corneal).

Para poder conseguir el escaneo del meridiano corneal que incluya su periferia, son precisos de 10¹⁸¹ a 100²⁰¹ escaneos parciales puesto que el OCT realiza un scan central de 1,13 mm¹⁴⁰ lo que incrementa el tiempo de exploración, depende de la fijación del sujeto y multiplica el posible error de repetibilidad en cada escaneo (bajo en el caso del OCT). Además, exige un montaje de los escaneos mediante el procesado de las imágenes. Por tanto, parece necesario implementar alguna opción que permita un escaneo de mayor amplitud o una simplificación en el escaneo periférico para poder incluir la medida de la periferia corneal con OCT en la clínica habitual. Por este motivo, se descartó esta metodología para la realización de este trabajo.

Si bien, el uso de OCT en la periferia corneal y sus posteriores desarrollos permite determinar con precisión el espesor corneal central²⁰² y periférico.^{203,204} Otras técnicas como el Pentacam^{107,173,202,205} han demostrado ser útiles para la medida del espesor corneal central y periférico, sin que existan reportes sobre su eficacia para monitorizar cambios inducidos por el uso prolongado de lentes de contacto.

Es necesario continuar esta línea de investigación para determinar la validez del OCT y otras técnicas de imagen como Pentacam, OCT Visante, etc., implementar mejoras en el análisis del software del Orbscan, etc. que permitan la monitorización de los cambios periféricos inducidos por el uso prolongado de lentes de contacto de manera similar a la monitorización del espesor central con OCT validada en este trabajo.

También parece necesario implementar técnicas que permitan diferenciar entre la localización anterior o posterior del edema inducido por el uso de lentes de contacto, de forma no invasiva como por ejemplo con la inclusión de microscopía confocal de no contacto²⁰⁶ y otras técnicas que se puedan desarrollar, que permitan dilucidar los mecanismos que provocan el edema corneal inducido por lentes de contacto y sus diferencias topográficas.

7.7.- SÍNTESIS FINAL

En resumen, el presente proyecto ha permitido validar la paquimetría no invasiva con OCT y Orbscan para detectar y monitorizar los cambios en el espesor corneal, tanto a nivel central como periférico, inducidos por la hipoxia provocada por el uso

prolongado de lentes de contacto, estableciendo el grado de edema inducido por lentes de alta y baja permeabilidad al oxígeno y sus características topográficas.

Se considera el primer trabajo que monitoriza los cambios fisiológicos previos al uso de las lentes de contacto para tener en cuenta esta variación sobre el grado de edema inducido, evitando posibles sesgos en trabajos previos ya que no se han encontrado trabajos previos en la exhaustiva revisión bibliográfica efectuada. También es el primer trabajo que ha permitido la medida y monitorización no invasiva del espesor central corneal sin retirar la lente de contacto de la superficie ocular con la precisión suficiente para detectar diferencias en el grado de edema inducido por lentes de diferente permeabilidad al oxígeno, empleando técnicas de exploración ocular que no se han diseñado para la detección del edema corneal. Estos resultados permitirían la transferencia de tecnología para implementar nuevas técnicas de exploración ocular.

Además, las diferencias en la repetibilidad encontradas con la paquimetría US y la Orbscan y OCT cuestionan su consideración clásica como técnica "gold standard" para la medida del espesor corneal, especialmente en su periferia que pueden dificultar la detección de los cambios corneales inducidos por la hipoxia inducida por el uso clínico en régimen prolongado de lentes de contacto hidrofílicas.

En el presente trabajo, no se han encontrado diferencias topográficas entre el grado de edema central y periférico inducido por lentes de alta y baja permeabilidad al oxígeno después de una semana de uso prolongado en condiciones clínicas.

Finalmente, este trabajo abre una línea de investigación que permitiría avanzar en el conocimiento de la respuesta corneal al uso de lentes de contacto, los mecanismos que inducen el edema corneal y la relación con diferentes complicaciones secundarias a su uso para definir pautas y protocolos que permitan un uso más seguro con menores complicaciones y abandonos de las lentes de contacto y realizar investigación que permita la transferencia de tecnología para la exploración corneal.

7.8.- ESTUDIO PILOTO VIABILIDAD PARA LA MEDIDA DEL ESPESOR CON Y SIN LENTE DE CONTACTO CON OTRAS TÉCNICAS DE MEDIDA

La aparición de nuevas técnicas y equipos que permiten la exploración de la superficie ocular de forma no invasiva como la tomografía de coherencia óptica (OCT) o la microscopía confocal hacen necesario validar su uso para la medida del espesor corneal (paquimetría) y determinar su capacidad para detectar edema corneal inducido por el uso de lentes de contacto.

Por este motivo, se consideró necesario incluir un estudio piloto que valorara algunos de estos equipos, principalmente el OCT 3D Topcon, el OCT Visante y la microscopía confocal con el Confoscan 4. El IOBA no disponía de estos equipos y se solicitó a las casas comerciales su cesión que se realizó por un tiempo muy breve, dos semanas, que no permitió valorar su capacidad para detectar edema corneal por el uso prolongado, pero sí estudiar su validez (concordancia o acuerdo) para obtener la paquimetría corneal sin retirar la lente de contacto.

La presencia de la lente de contacto no ha impedido la medida del espesor corneal con ninguno de los tres equipos comparados (OCT 3D Topcon, el OCT Visante y Confoscan 4).

El grado de ajuste del OCT Visante obtenido por la herramienta Flap Tool es peor que el obtenido por el OCT 3D Topcon con la herramienta caliper. Esto puede ser debido a la precisión del Flap Tool, la necesidad de comparar dos escaneos diferentes (puesto que el equipo no permite utilizar diferentes análisis para un mismo escaneo) o errores en la repetibilidad del equipo. Además son necesarios estudios que validen la capacidad del OCT Visante para detectar cambios en el espesor corneal inducidos por el uso de lentes de contacto.

También, sería necesario implementar mejoras en el software que permitiera diferentes análisis con el mismo escaneo o mejorar la precisión de la herramienta Flap Tool.

Por su parte, en la microscopía confocal con el Confoscan 4, el uso de una lente de contacto no ha interferido en la medida paquimétrica puesto que el equipo inicia el barrido en cámara anterior tomando imágenes de diferentes planos de la córnea y permite al explorador determinar el espesor corneal desde la imagen del epitelio hasta la del endotelio (o viceversa) realizando la diferencia aritmética puesto que el equipo consta de un software que permite la adquisición, almacén y análisis de las imágenes indicando su localización (Fully Computerized Confocal Microscope Rev 1.1.0 Nov 2005 incluido en la plataforma NAVIS (Nidek Avanced Vision Information System) versión 3.6.4 2005).

No se ha determinado la diferencia entre la medida con y sin lente de contacto puesto que implicaría repetir la prueba dos veces a cada sujeto (con las molestias que conlleva) y la determinación del espesor corneal, al realizarse seleccionando las imágenes no se ve afectada por la presencia de la lente de contacto (figura 5.7).

La realización de la medida en varias ocasiones se convertiría más en un estudio de la repetibilidad (inter o intra sujeto) que en la posible variación de la medida por el uso de la lente de contacto. De hecho, el uso de la lente de contacto permitió la realización de la prueba de forma más cómoda para el sujeto explorado y se pudo realizar en varios sujetos sin instilar anestésico, lo que permitiría su uso en estudios con usuarios de lentes de contacto, evitando el uso de anestésico.

En resumen, y a modo de conclusiones del estudio piloto se puede destacar:

- Existen nuevas técnicas que permiten el estudio en detalle de la córnea, entre los que destacan la tomografía de coherencia óptica corneal (OCT) y la microscopia confocal.
- Nuevos equipos (OCT Visante Zeiss, Microscopio confocal Confoscan4 Nidek, etc.) y otros no diseñados para la exploración de la córnea (OCT 3D Topcon) permiten la medida del espesor corneal central y periférico (OCT Visante).
- El equipo OCT Visante presenta ventajas respecto a la comodidad y facilidad para realizar la exploración (tanto para el sujeto explorado como para el

explorador) pero tiene un peor ajuste entre las medidas hechas con y sin lente de contacto que puede estar relacionado con la necesidad de realizar diferentes escaneos para comparar los valores paquimétricos.

- El equipo OCT 3D de Topcon presenta un buen ajuste entre las medidas con y sin lente de contacto para la zona central. Sin embargo es un equipo no diseñado específicamente para la medida del espesor corneal y no permite la medida del espesor periférico de forma controlada (precisaría variar la fijación del sujeto y dificulta la localización con precisión de la zona explorada).
- Finalmente, el equipo Confoscan 4 permite obtener imágenes de las diferentes capas corneales y determinar cambios en su estructura. Facilita una medida del espesor corneal central pero es una prueba que precisa una colaboración por parte del sujeto explorado elevada, lo que puede dificultar la obtención de medidas fiables y repetibles. Además, no es posible la obtención de medidas periféricas de forma controlada (sería necesario variar la fijación del sujeto lo que dificultaría la localización con precisión de la zona explorada).

Por tanto, las diferencias en el grado de ajuste entre la medida paquimétrica realizada con o sin lente de contacto con el OCT Visante, la dificultad para obtener medidas periféricas con el OCT 3D Topcon y las dificultades o molestias que tiene el sujeto explorado con el microscopio Confoscan 4 hacen necesario estudios en mayor profundidad que determinen la utilidad de estos equipos para la detección de cambios en el espesor corneal inducido por el uso de lentes de contacto y permitan

mejorar las técnicas de exploración para obtener medidas con la mayor precisión, repetibilidad y exactitud, de forma rápida, no invasiva, cómoda y agradable para los sujetos explorados.

8

CONCLUSIONES

8.- CONCLUSIONES

1. Se han validado las técnicas paquimétricas con OCT y Orbscan como procedimientos clínicos no invasivos capaces de monitorizar las variaciones fisiológicas y las provocadas por el uso de lentes de contacto hidrofílicas en el espesor corneal central y periférico.
2. La técnica de paquimetría US presenta unos valores de repetibilidad que cuestionan su uso especialmente para estudiar la paquimetría corneal periférica.
3. Se han validado las técnicas paquimétricas con OCT y Orbscan como procedimientos clínicos no invasivos capaces de detectar diferentes grados de edema, tanto central como periférico, inducido por el uso de lentes de contacto hidrofílicas.

4. Se ha establecido el grado de edema corneal producido por el uso prolongado de lentes de contacto hidrofílicas de alta y baja permeabilidad al oxígeno y las características topográficas del mismo, sin encontrar diferencias entre el grado de edema corneal central y el periférico.

5. Se ha validado la paquimetría con el OCT como técnica no invasiva capaz de monitorizar las variaciones en el espesor corneal central inducidas por el uso de lentes de contacto hidrofílicas, sin retirar las lentes de la superficie ocular.

9

**RELEVANCIA CLÍNICA Y
PERSPECTIVAS DE FUTURO**

9.- RELEVANCIA CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los resultados de este trabajo han demostrado que es posible medir de forma no invasiva el espesor corneal sin retirar las lentes de contacto hidrofílicas, detectar y monitorizar el porcentaje de edema inducido y sus diferencias tanto topográficas como en función del tipo de lente de contacto hidrofílica utilizada.

Sin embargo, el rápido desarrollo tecnológico en equipos de exploración de la superficie corneal ha permitido la incorporación a la práctica clínica de diferentes técnicas entre las que destacan el OCT de polo anterior, Visante²⁰²⁻²⁰⁴, Pentacam^{107,173,202,205} en incluso la microscopía confocal de no contacto²⁰⁶ que han demostrado su utilidad para medir el espesor corneal, pero no se ha descrito su capacidad para medir o monitorizar el grado de edema corneal inducido por el uso de lentes de contacto ni su capacidad para realizar las medidas sin retirar las lentes de contacto puestas.

Los resultados, junto con los del estudio piloto, corroboran la necesidad de ampliar la investigación en técnicas que permitan determinar la paquimetría corneal periférica (Orbscan, OCT Visante) de forma precisa y eficaz para detectar y monitorizar cambios inducidos por el uso de lentes de contacto u otras situaciones clínicas (queratocono, cirugía refractiva, etc.).

Por tanto, se abre una puerta a una línea de investigación encuadrada en la validación y transferencia de nueva tecnología y nuevas aplicaciones clínicas que puedan permitir la determinación de los cambios corneales inducidos por el uso de lentes de contacto. Así, sería posible realizar estudios prospectivos a medio y largo plazo y aclarar algunas de las interrogantes sobre los cambios y alteraciones que inducen las lentes de contacto sobre la fisiología corneal determinando posibles cambios bien a nivel epitelial o estudiando la función endotelial. Esta información podría permitir, por qué no, detectar algún tipo de alteraciones previamente a su aparición clínica especialmente las que afectan a la periferia y limbo corneal, facilitando su detección precoz y la puesta en marcha de medidas clínico-terapéuticas que minimicen los efectos secundarios derivados del uso de lentes de contacto.

También, es necesario implementar mejoras en técnicas actuales como el Orbscan o el OCT para mejorar el tratamiento de la imagen de manera que se pudiera discriminar entre el espesor de la lente de contacto y el de la córnea automatizando la exploración clínica tanto a nivel central como periférico.

Por otro lado, pueden estar indicadas mejoras tecnológicas en las técnicas de paquimetría ultrasónica que permitan una menor variabilidad especialmente en la medida del espesor periférico, que pueden ser útiles no sólo en la exploración de usuarios de lentes de contacto, sino en aquellas condiciones que puedan afectar al espesor corneal periférico, como por ejemplo el queratocono u otras.

Finalmente, aunque en este trabajo sólo se ha medido el porcentaje de edema inducido en respuesta al uso de lentes de contacto hidrofílicas es probable que estas técnicas de medida pudieran aplicarse también al uso de otro tipo de lentes de contacto como las RPG e incluso permitieran el estudio de los cambios sobre la fisiología corneal en técnicas como la ortoqueratología o la corneal refractive therapy (CRT)^{179,207} o permitieran valorar objetivamente el grado de ajuste entre la lente de contacto y la superficie corneal. Esto podría ser especialmente útil en la adaptación de lentes en córneas irregulares y podría mejorar la selección y adaptación de lentes de contacto en este grupo de pacientes.

10

BIBLIOGRAFÍA

10.– BIBLIOGRAFÍA

1. Bonnano JA. Effects of contact lens–induced hypoxia on the physiology of the corneal endothelium. *Optom Vis Sci.* 2001;78:783–790.
2. Edelhauser HF. The balance between corneal transparency and edema. *Invest Ophthal Vis Sci.* 2006;47:1755–1767.
3. Holden BA, Mertz GW. Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25:1161–1167.
4. Weissman BA, Blaze PA, Ingles S, Wheeler N. Open–eye corneal swelling secondary to hydrogel contact lens wear. *Am J Optom Physiol Opt.* 1988;65:272–276.
5. Modino BJ, Weissman BA, Farb MD, Pettit TH. Corneal ulcers associated with daily–wear and extended wear contact lenses. *Am J Ophthalmol.* 1986;102:58–65.

6. Ormerod LD, Smith LE. Contact lens-associated microbial keratitis. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:79–83.
7. Dart JKG, Stapleton F, Minassian D. Contact lenses and other risk factors in microbial keratitis. *Lancet*. 1991;338:650–653.
8. Schein OD, Glynn RJ, Poggio EC, Seddon JM, Kenyon KR. The relative risk of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. *N Engl J Med*. 1989;321:773–778.
9. Poggio EC, Glynn RJ, Schein OD, Seddon JM, Shannon MJ, Scardino VA, Kenyon KR. The incidence of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. *N Engl J Med*. 1989;321:779–783.
10. Schein OD, Buehler PO, Stamler JF, Verdier DD, Katz J. The impact of overnight wear on the risk of contact lens associated keratitis. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:186–190.
11. Holden BA. The Glenn A. Fry Award lecture 1988: The ocular response to contact lens wear. *Optom Vis Sci*. 1989;66:717–733.
12. Graham A, Fusaro R, Polse K, Lin M, Giasson C. Predicting extended wear complications from overnight corneal swelling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:3150–3157.
13. Moezzi A, Fonn D, Simpson TL. Overnight corneal swelling with silicone hydrogel contact lenses with high oxygen transmissibility. *Eye Contact Lens*. 2006;32:277–280.
14. Edelhauser HF. The resiliency of the corneal endothelium to refractive and intraocular surgery. *Cornea*. 2000;19:263–273.

15. Sanders TL, Polse KA, Sarver MD, Harris MG. Central and peripheral corneal swelling accompanying the wearing of Bausch and Lomb SOFLENS contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt.* 1975;52:393–397.
16. Kaluzny JJ, Orzalkiewicz A, Czajkowski G. Changes of corneal thickness in patients wearing frequent-replacement contact lenses. *Eye Contact Lens.* 2003;29:23–26.
17. Holden B, McNally JJ, Mertz G, Swarbrick HA. Topographical corneal oedema. *Acta Ophthalmol.* 1985;63:684–691.
18. Bonanno JA, Polse KA. Central and peripheral corneal swelling accompanying soft lens extended wear. *AmJ Optom Physiol Opt.* 1985;62:74–81.
19. Bonnano JA, Polse KA, Goldmann M. Effect of soft lens power on peripheral corneal edema. *AmJ Optom Physiol Opt.* 1986;63:520–526.
20. Moezzi A, Fonn D, Simpson T, Sorbara L. Contact lens-induced corneal swelling and surface changes measured with the Orbscan II corneal topographer. *Optom Vis Sci.* 2004;81:189–193.
21. Conners MS, Stoltz RA, Webb SC, Rosenberg J, Dunn MW, Abraham NG, Laniado-Schwartzman M. A closed eye-contact lens model of corneal inflammation: Part I: Induction of cytochrome P450 arachidonic acid metabolism. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:828–840.
22. Conners MS, Stoltz RA, Davis KL, Dunn MW, Abraham NG, Levere RD, Laniado-Schwartzman M. A closed eye contact lens model of corneal inflammation. Part 2: Inhibition of cytochrome P450 arachidonic acid metabolism alleviates inflammatory sequelae. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:841–850.

23. Brennan NA, Chantal ML, Comstock TL, Levy B. A 1-year prospective clinical trial of balafilcon a (purevision) silicone-hydrogel contact lenses used on a 30-day continuous wear schedule. *Ophthalmology*. 2002;109:1172-1177.
24. Contact Lens Care. Clinical practice guidelines. Ministry of Health-National Medical Research Council-Nacional Committee on Ophthalmology. 2001. Singapur.
25. Durán de la Colina JA. Efectos de las lentes de contacto en la fisiología corneal. En: Durán de la Colina JA. *Complicaciones de las lentes de contacto*. Madrid. Tecnimedia editorial; 1998;100-113.
26. Radford CF, Gastaldo-Brac V, Hill AR. Attendance of contact lens wearers at an ophthalmic accident and emergency unit. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1998;18:63-65.
27. Melia B, Islam T, Madgula I, Youngs E. Contact lens referrals to Hull Royal Infirmary Ophthalmic A&E Unit. *Cont Lens Anterior Eye*. 2008;31:195-199.
28. Papas E. On the relationship between soft contact lens oxygen transmissibility and induced limbal hyperaemia. *Exp Eye Res*. 1998;67:125-131.
29. Bloomfield SE, Jakobiec FA, Theodore FH. Contact lens induced keratopathy: a severe complication extending the spectrum of keratoconjunctivitis in contact lens wearers. *Ophthalmology*. 1984;91:290-294.
30. Foulks GN. Prolonging contact lens wear and making contact lens wear safer. *Am J Ophthalmol* 2006;141:369-373.
31. Jalbert I, Stapleton F. Epidemiología de las complicaciones de las lentes de contacto. En: Durán de la Colina JA. *Complicaciones de las lentes de contacto*. Madrid. Tecnimedia editorial; 1998;164-180.

32. Weissman BA, Chan WK. Corneal pannus associated with contact lens wear. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:540–546.
33. Dumbleton KA, Chalmers RL, Richter DB, Fonn D. Vascular response to extended wear of hydrogel lenses with high and low oxygen permeability. *Optom Vis Sci.* 2001;78:147–151.
34. Martin R. Corneal Conjunctivalization in long standing contact lenses wearers. *Clin Exp Optom.* 2007;90:1:26–30.
35. Achong R, Caroline P. Limbal stem cell deficiency in a contact lens–related case. *Clinical Eye Vision Care.* 1999;11:191–197.
36. Lavker R, Tseng S, Sun T. Corneal epithelial stem cells at the limbus: looking at some old problems from a new angle. *Experimental Eye Research.* 2003;78:433–446.
37. Aquavella JV, Depaolis MD. Sterile infiltrates associated with contact lens wear. *Int Ophthalmol Clin.* 1991;31:127–131.
38. Baum J, Dabezies OH. Pathogenesis and treatment of “sterile” mid–peripheral corneal infiltrates associated with soft contact lens use. *Cornea.* 2000;19:771–781.
39. Wu P, Stapleton F, Willcox MD. The causes of and cures for contact lens–induced peripheral ulcer. *Eye Contact Lens.* 2003;29:S63–S66.
40. Whiting M, Raynor MK, Morgan PB. Continuous wear silicone hydrogel contact lenses and microbial keratitis. *Eye.* 2004;18:935–937.
41. Keay L, Stapleton F. Development and evaluation of evidence–based guidelines on contact lens–related microbial keratitis. *Cont Lens Anterior Eye.* 2008;31;3–12.

42. Bowden T, Harknett A. What the patient wore, and why ... *Cont Lens Anterior Eye*. 2006;29:5–15.
43. Morgan PB, Woods CA, Knajian R, Jones D, Efron N, Tan K, et al. International contact lens prescribing in 2007. *Contact Lens Spectrum*. 2008;23:36–41.
44. NHMRC. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Endorsed November 1998, Canberra, Commonwealth of Australia 1999.
45. Weissman BA, Barr JT, Harris MG, McMahon T, Rah M, Secor GB, Sonsino J. Optometric clinical practice guideline Care of the contact lens patient. 2nd Edition. American Optometric Association, 2006 St. Louis, USA.
46. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: A review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44:367–408.
47. Sanchis-Gimeno JA, Lleó-Pérez A, Alonso L, Rahhal MS, Martínez-Soriano F. Anatomic study of the corneal thickness of young emmetropic subjects. *Cornea*. 2004;23:669–673.
48. Villa C, Morón F. Introducción a la ortoqueratología acelerada. 1^{ed}. Asercomi, Madrid, 1998.
49. Koch D, Half E. Introduction to corneal topography. En Gills J. et al *Corneal topography. The state of the art*. Slack Incorporated, Thorofare NJ, USA 1995.
50. Serrao S, Lombardo G, Lombardo M. Differences in nasal and temporal responses of the cornea after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:30–38.

51. Durán de la Colina JA. Anatomofisiología de la córnea. En: Durán de la Colina JA. Complicaciones de las lentes de contacto. Madrid. Tecnimedia editorial; 1998;13–27.
52. Efron N. Contact lens–induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:398–436.
53. Patel DV, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy of the normal human corneoscleral limbus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2823–2827.
54. Romano AC, Espana EM, Yoo SH, Budak MT, Wolosin JM, Tseng SC. Different cell sizes in human limbal and central corneal basal epithelia measured by confocal microscopy and flow cytometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:5125–5129.
55. Kobayashi A, Yokogawa H, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy of Bowman's layer of the cornea. *Ophthalmology.* 2006;113:2203–2208.
56. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the corneal epithelium of healthy volunteers and contact lens wearers. *Cornea.* 2007;26:47–54.
57. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Carpineto P, Ciancaglini M, Pannellini T, Di Nicola M, Dua HS. Epithelial dendritic cell distribution in normal and inflamed human cornea: In vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:736–744.
58. Barr J. 2004 annual report. *Contact Lens Spectrum.* 2005;January 2005.
59. McMahon TT, Zadnik K. Twenty–five years of contact lenses: the impact on the cornea and ophthalmic practice. *Cornea.* 2000;19:730–740

60. Efron N. Are silicone hydrogel lenses safer?. *Cont Lens Anterior Eye*. 2005;28:153–155.
61. Dumbleton K. Adverse events with silicone hydrogel continuous wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2002;25:137–146.
62. Steffen R, Schnider C. The impact of silicone hydrogel materials on overnight corneal swelling. *Eye Contact Lens* 2007;33:115–120.
63. Refojo MF. Tipos y propiedades de los materiales de las lentes de contacto. En: Durán de la Colina JA. *Complicaciones de las lentes de contacto*. Madrid. Tecimedia editorial; 1998;63–79.
64. R Martín. *Contactología Aplicada*. Madrid. Imagen y Comunicación Multimedia, SL. Madrid, 2005.
65. United States Food and Drug Administration (FDA) Guidance Document. Guidance document for class III contact lenses. April 1999;1–109
66. International Organization for Standardization. Optics and optical instruments–Contact lenses–Part 1: Determination of oxygen permeability and transmissibility with the FATT method. ISO 9913–1. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization, 1996.
67. International Organization for Standardization. Optics and optical instruments–Contact lenses–Part 2: Determination of oxygen permeability and transmissibility by the coulometric method. ISO 9913–2. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization, 2000.
68. Brennan NA. Corneal oxygenation during contact lens wear: comparison of diffusion and EOP–based flux models. *Clin Exp Optom*. 2005;88:103–108.
69. Young MD, Benjamin WJ. Oxygen permeability of the hypertransmissible contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2003;29:17–21.

70. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. Vigésima Edición, Madrid, 1984.
71. Bourne WM. Biology of the corneal endothelium in health and disease. *Eye* 2003;17:912–918.
72. Edelhauser HF, Geroski DH, Stern ME. Glucose metabolism in the cornea and lens in elasmobranch, teleosts and mammals: Response to thiol–oxidation. *Fed Proc.* 1980;39:3213–3221.
73. Kaufman PL, Adler FH, Alm A. Adler fisiología del ojo: Aplicación clínica. 10^a Ed. Elsevier, 2003 pp 87–89.
74. Huff JW. Contact lens–induced edema in vitro: ion transport and metabolic considerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:1288–1293.
75. Cohen SR, Polse KA, Brand RJ, Bonanno JA. Stromal acidosis affects corneal hydration control. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:134–412.
76. Giasson G, Bonanno JA. Corneal epithelial and aqueous humor acidification during in vivo contact lens wear in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:851–861.
77. McLaren JW, Dinslage S, Dillon JP, Roberts JE, Brubaker RF. Measuring oxygen tension in the anterior chamber of rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:1899–1909.
78. Bonnano J, Poise K. Corneal acidosis during contact lens wear: Effects of hypoxia and CO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28:1514–1520.
79. Mertz G. Overnight swelling of the living human cornea. *J Am Optom Assoc.* 1980;51:211–214.

80. Feng Y, Varikooty J, Simpson TL. Diurnal variation of corneal and corneal epithelial thickness measured using optical coherence tomography. *Cornea*. 2001;20:480–483.
81. La Hood D, Sweeney D, Holden B. Overnight corneal edema with hydrogel, rigid gas–permeable and silicone elastomer contact lenses. *Int Cont Lens Clin*. 1988;15:149–154.
82. Harper CL, Boulton ME, Bennett D, Marcyniuk B, Jarvis-Evans JH, Tullo AB, Ridgway AE. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:1068–1072.
83. Farrell RA, McCally RL, Tathem P. Wave–length dependencies of light scattering in normal and cold swollen rabbit corneas and their structural implications. *J. Physiol*. 1973;233:589–612.
84. Kikkawa Y, Hirayama K. Uneven swelling of the corneal stroma. *Invest Ophthalmol*. 1970;9:735–741.
85. Hess RF, Carney LG. Vision through an abnormal cornea: A pilot study of the relationship between visual loss from corneal distortion, corneal edema, keratoconus, and some allied corneal pathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979;18:476–483.
86. 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.
87. Ti S, Chee S. Cataract surgery in patients with Fuchs'. *Ophthalmology*. 2006;113:1883–1884.
88. American Academy of Ophthalmology Anterior Segment Panel. *Cataract in the adult eye*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2006.

89. Polse KA, Mandell RB. Etiology of corneal striae accompanying hydrogel lens wear. *Invest Ophthalmol*. 1976;15:553–556.
90. Bonnano JA, Nyguen T, Biehl T, Soni S. Can variability in corneal metabolism explain the variability in corneal swelling? *Eye Contact Lens*. 2003;29:S7–S9.
91. Nguyen T, Soni PS, Brizendine E, Bonanno JA. Variability in hypoxia-induced corneal swelling is associated with variability in corneal metabolism and endothelial function. *Eye Contact Lens*. 2003;29:117–125.
92. Holden BA, Sweeney DF, Vannas A, Nilsson KT, Efron N. Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:1489–1501.
93. Liu Z, Pflugfelder SC. The effects of long-term contact lens wear on corneal thickness, curvature, and surface regularity. *Ophthalmology*. 2000;107:105–111.
94. Ladage PM, Yamamoto K, Ren DH, Li L, Jester JV, Petroll WM, Cavanagh HD. Effects of rigid and soft contact lens daily wear on corneal epithelium, tear lactate dehydrogenase, and bacterial binding to exfoliated epithelial cells. *Ophthalmology*. 2001;108:1279–1288.
95. Andrasko GJ. Corneal deswelling response to hard and hydrogel extended-wear lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27:20–23.
96. Madigan MC, Gillard-Crewther S, Kiely PM, Crewther DP, Brennan NA, Efron N, Holden BA. Corneal thickness changes following sleep and overnight contact lens wear in the primate (*Macaca fascicularis*). *Curr Eye Res*. 1987;6:809–815.
97. Chan T, Payor S, Holden BA. Corneal thickness profiles in rabbits using an ultrasonic pachometer *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24:1408–1410.

98. Klyce SD. Stromal lactate accumulation can account for corneal edema osmotically following epithelial hypoxia in the rabbit. *J Physiol.* 1981;312:49–64.
99. Chan–Ling T, Efron N, Holden BA. Diurnal variation of corneal thickness in the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26:102–105.
100. McNamara NA, Polse KA, Bonanno JA. Stromal acidosis modulates corneal swelling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:846–850.
101. Harvitt D, Bonanno J. Re–evaluation of the oxygen diffusion model for predicting minimum contact lens Dk/t values needed to avoid corneal anoxia. *Optom Vis Sci.* 1999;76:712–729.
102. Ichijima H, Imayasu M, Ohashi J, Cavanagh HD. Tear lactate dehydrogenase levels. A new method to assess effects of contact lens wear in man. *Cornea.* 1992;11:114–120.
103. Tsubota K, Laing RA. Metabolic changes in the corneal epithelium resulting from hard contact lens wear. *Cornea.* 1992;11:121–126.
104. Wheeler NC, Morantes CM, Kristensen RM, Pettit TH, Lee DA. Reliability coefficients of three corneal pachymeters. *Am J Ophthalmol.* 1992;113:645–651.
105. Jalbert I, Stapleton F, Papas E, Sweeney DF, Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:225–236.
106. Uçakhan Ö, Özkan M, Kanpolat A. Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:970–977.

107. Lackner B, Schmidinger G, Pieh Stefan, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan and ultrasound. *Optom Vis Sci.* 2005;82:892–899.
108. Buehl W, Stojanac D, Sacu S, Drexler W, Final O. Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:7–12.
109. Javaloy J, Vidal MT, Villada JR, Artola A, Alio JL. Comparison of four corneal pachymetry techniques in corneal refractive surgery. *J Refract Surg.* 2004;20:29–34.
110. McLaren JW, Nau CB, Erie JC, Bourne WM. Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1011–1020.
111. Fishman G, Pons ME, Seedor JA, Liebmann JM, Ritch R. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:707–711.
112. R Martín, V de Juan, G Rodriguez, R Cuadrado, I Fernandez. Measurement of corneal swelling variations without removal contact lens in extended wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3043–3050.
113. Hom M. Manual of contact lens prescribing and fitting with CD–Rom. Woburn MA (USA): Butterworh Heinemann; 2000.
114. Wilson SE, Mohan RR, Hong J, Lee J, Choi R, Liu JJ, Mohan RR. Apoptosis in the cornea in response to epithelial injury: Significance to wound healing and dry eye. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506:821–826.

115. Wilson SE, Kim W-J. Keratocyte apoptosis: Implications on corneal wound healing, tissue organization, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:220–226.
116. Pall B, Barr JT, Szczotka LB, Mitchell GL, Gleason W. Corneal thickness results in the Menicon Z 30-day continuous wear and Acuvue 7-day extended-wear contact lens clinical trial. *Eye Contact Lens.* 2003;29:10–13.
117. Efron N. *Complicaciones de las lentes de contacto.* 2ª Edición. Masson–Elsevier, 2005.
118. Lin MC, Graham AD, Fusaro RE, Polse KA. Impact of rigid gas-permeable contact lens extended wear on corneal epithelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1019–1024.
119. Madigan MC, Holden BA. Reduced epithelial adhesion after extended contact lens wear correlates with reduced hemidesmosome density in cat cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:314–323.
120. Fleiszig S. The Glenn A. Fry award lecture 2005. The pathogenesis of contact lens-related keratitis. *Optom Vis Sci.* 2006;83:866–873.
121. Keay L, Sweeney DF, Jalbert I, Skotnitsky C, Holden BA. Microcyst response to high Dk/t silicone hydrogel contact lenses. *Optom Vis Sci.* 2000;77:582–585.
122. Holden BA, Sweeney DF. The significance of the microcyst response: A review. *Optom Vis Sci.* 1991;68:703–707.
123. Holden BA, Vannas A, Nilsson K, Efron N, Sweeney D, Kotow M, La Hood D, Guillon M. Epithelial and endothelial effects from the extended wear of contact lenses. *Curr Eye Res.* 1985;4:739–742.
124. Nichols KK, Mitchell GL, Simon KM, Dawn A, Chivers DA, Edrington TB. Corneal staining in hydrogel lens wearers. *Optom Vis Sci.* 2002;79:20–30.

125. Holden BA, Williams L, Zantos SG. The etiology of transient endothelial changes in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26:1354–1359.
126. Bourne W. Efectos de las lentes de contacto sobre el endotelio corneal. En Duran de la Colina JA. *Complicaciones de las lentes de contacto.* Madrid. Tecnimedia editorial; 1998;135–141.
127. Murphy PJ, Patel S, Marshall J. The effect of long-term, daily contact lens wear on corneal sensitivity. *Cornea.* 2001;20:264–269.
128. Holden BA, Stephenson A, Stretton S, Sankaridurg PR, O'Hare N, Jalbert I, Sweeney DF. Superior epithelial arcuate lesions with soft contact lens wear. *Optom Vis Sci.* 2001;78:9–12.
129. Simard P, Bitton E. The use of high modulus silicone hydrogel (SiHy) lens in the management of epithelial defects. *Cont Lens Ant Eye.* 2008;31:154–157.
130. Toit R, Simpson TL, Fonn D, Chalmers RL. Recovery from hyperemia after overnight wear of low and high transmissibility hydrogel lenses. *Curr Eye Res.* 2001;22:68–73.
131. Papas EB, Vajdic CM, Austen R, Holden BA. High-oxygen-transmissibility soft contact lenses do not induce limbal hyperaemia. *Curr Eye Res.* 1997;16:942–948.
132. R Martin. Corneal conjunctivalization management with high Dk RGP contact lenses. *Cont Lens Anterior.* (In press, 2009).
133. Dumbleton K, Keir N, Moezzi A, Feng Y, Jones L, Fonn D. Objective and subjective responses in patients refitted to daily-wear silicone hydrogel contact lenses. *Optom Vis Sci.* 2006;83:758–768.
134. Declaración de Helsinki, 1996.

135. Dupont WD, Plummer WD. Power and sample size calculations. A review and Computer Program. *Controlled Clinical Trials*. 1990;11:116–128.
136. Pearson ES, Hartley HO. *Biometrika Tables for Statisticinas* 3rd ed. Cambridge. Cambridge University Press, 1970.
137. www.fda.gov/cdrh/mda/docs/p010019.html (Consulta Octubre 2008).
138. www.fda.gov/cdrh/pmamay97.html (Consulta Octubre 2008).
139. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci*. 2000;77:347–356.
140. Wang J, Simpson TL, Fonn D. Objective measurements of corneal light-backscatter during corneal swelling, by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:3493–498.
141. Fogagnolo P, Rossetti L, Mazzolani F, Orzalesi N. Circadian variations in central corneal thickness and intraocular pressure in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:24–28.
142. Gonzalez–Mejome 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.
143. Shah S, Spedding C, Bhojwani R, Kwartz J, Henson D, McLeod D. Assessment of the diurnal variation in central corneal thickness and intraocular pressure for patients with suspected glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;107:1191–1193.
144. Hamilton KE, Pye DC, Aggarwala S, Evian S, Khosla J, Perera R. Diurnal variation of central corneal thickness and Goldmann applanation tonometry estimates of intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2007;16:29–35.
145. Bland M, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;8:307–310.

146. Efron N. Grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1998;18:182–186.
147. Efron N, Morgan PB, Katsara SS. Validation of grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2001;21:17–29.
148. Rüfer F, Schröder A, Bader C, Erb C. Age-related changes in central and peripheral corneal thickness: Determination of normal values with the Orbscan II topography system. *Cornea.* 2007;26:1–5.
149. Polse KA, Brand R, Mandell R, Vastine D, Demartini D, Flom R. Age differences in corneal hydration control. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:392–399.
150. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea.* 1992;11:334–342.
151. O'Neal MR, Polse KA. Decreased endothelial pump function with aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:457–463.
152. Bandeen-Roche K, Munoz B, Tielsch JM, West SK, Schein OD. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2469–2475.
153. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea.* 1996;15:229–234.
154. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology.* 2008;115:911–915.
155. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:S211–S220.
156. Sanchis-Gimeno JA, Lleó-Pérez A, Alonso L, Rahhal MS, Martínez-Soriano F. Reduced corneal thickness values in postmenopausal women with dry eye. *Cornea.* 2005;24:39–44.

157. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea*. 2006;25:651–655.
158. Giuffrè G, Di Rosa L, Fiorino F, Bubella DM, Lodato G. Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women. *Cornea*. 2007;26:144–146.
159. Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA, Blades K. Effect of oral contraceptives on tear physiology. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2001;21:9–16.
160. Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:146–153.
161. Suzuki T, Kinoshita Y, Tachibana M, Matsushima Y, Kobayashi Y, Adachi W, Sotozono C, Kinoshita S. Expression of sex hormone receptors in human cornea. *Curr Eye Res*. 2001;22:28–33.
162. Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, Warnet JM, Rat P, Baudouin C. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:642–652.
163. Wilson SE, Lin DT, Klyce SD, Reidy JJ, Insler MS. Topographic changes in contact lens-induced corneal warpage. *Ophthalmology*. 1990;97:734–744.
164. Iskeleli G, Onur U, Ustundag C, Ozkan S. Comparison of corneal thickness of long-term contact lens wearers for different types of contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2006;32:219–222.

165. Jalbert I, Sweeney DF, Stapleton F. The effect of long-term wear of soft lenses of low and high oxygen transmissibility on the corneal epithelium. *Eye*. 2008;10:1–6.
166. Tsai PS, Dowidar A, Naseri A, McLeod SD. Predicting time to refractive stability after discontinuation of rigid contact lens wear before refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:2290–2294.
167. Hashemi H, Firoozabadi MR, Mehravaran S, Gorouhi F. Corneal stability after discontinued soft contact lens wear. *Cont Lens Ant Eye*. 2008;31:122–125.
168. Fonn D, Toit R, Simpson TL, Vega JA, Situ P, Chalmers RL. Sympathetic swelling response of the control eye to soft lenses in the other eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:3116–3121.
169. Guzey M, Satıcı A, Kilic A, Karadede S. Oedematous corneal response of the fellow control eye to lotrafilcon a and vifilcon a hydrogel contact lenses in the rabbit. *Ophthalmologica*. 2002;216:139–143.
170. Marsich MW, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea*. 2000;19:792–795.
171. Chakrabarti H, Craig JP, Brahma A, Malik TY, McGhee C. Comparison of corneal thickness measurements using ultrasound and Orbscan slit-scanning topography in normal and post-LASIK eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:1823–1828.
172. Khachikian SS, Belin MW, Ciolino JB. Intrasubject corneal thickness asymmetry. *J Refract Surg*. 2008;24:606–609.
173. Zheng Y, Huang G, Huang W, He M. Distribution of central and peripheral corneal thickness in Chinese children and adults: the Guangzhou twin eye study. *Cornea*. 2008;27:776–781.

174. Santodomingo–Rubido J, Barrado–Navascués E, Rubido–Crespo MJ, Sugimoto K, Sawano T. Compatibility of two new silicone hydrogel contact lenses with three soft contact lens multipurpose solutions. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008;28:373–381.
175. Carnt N, Jalbert I, Stretton S, Naduvilath T, Papas E. Solution toxicity in soft contact lens daily wear is associated with corneal inflammation. *Optom Vis Sci.* 2007;84:309–315.
176. Jones L, MacDougall N, Sorbara LG. Asymptomatic corneal staining associated with the use of balafilcon silicone–hydrogel contact lenses disinfected with a polyaminopropyl biguanide–preserved care regimen. *Optom Vis Sci.* 2002;79:753–761.
177. Santodomingo–Rubido J. The comparative clinical performance of a new polyhexamethylene biguanide– vs a polyquad–based contact lens care regime with two silicone hydrogel contact lenses. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2007;27:168–173.
178. Lievens CW, Hakim N, Chinn A. The effect of multipurpose solutions on the ocular surface. *Eye Contact Lens.* 2006;32:8–11.
179. Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness changes after four weeks of overnight corneal refractive therapy lens wear, measured with optical coherence tomography. *Eye Contact Lens.* 2004;30:189–193.
180. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Relation between optical coherent tomography and optical pachymetry measurements of corneal swelling induced by hypoxia. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:93–98.

181. Wang J, Fonn D, Simpson TL. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after hydrogel and PMMA contact lens wear with eye closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1070–1074.
182. Muscat S, McKay N, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1791–1795.
183. McLaren JW, Nau CB, Erie JC, Bourne WM. Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1011–1020.
184. Wong AC, Wong CC, Yuen NS, Hui SP. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye.* 2002;16:715–721.
185. Fakir MA, Artola A, Belda JI, Ayala MJ, Alio JL. Comparison of corneal pachymetry using ultrasound and Orbscan II. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:248–252.
186. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, Engelhardt R, Birngruber R, Laqua, H. Corneal optical coherence tomography before and immediately after excimer laser photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:693–699.
187. Maldonado MJ, Nieto JC, Díez-Cuenca M, Piñero DP. Repeatability and reproducibility of posterior corneal curvature measurements by combined scanning–slit and placido–disc topography after LASIK. *Ophthalmology.* 2006;113:1918–1926.
188. Maldonado MJ, Ruiz–Oblitas L, Munuera JM, Aliseda D, García–Layana A, Moreno–Montañés J. Optical coherence tomography evaluation of the

- corneal cap and stromal bed features after laser in situ keratomileusis for high myopia and astigmatism. *Ophthalmology*. 2000;107:81–87.
189. Bechmann M, Thiel MJ, Neubauer AS, Ullrich S, Ludwig K, Kenyon KR, Ulbig MW. Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea*. 2001;20:50–54.
190. Iskander NG, Penno EA, Peters NT, Gimbel HV. Accuracy of Orbscan pachymetry measurements and DGH ultrasound pachymetry laser in situ keratomileusis and LASIK enhancement procedures. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:681–685.
191. 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.
192. Cheng AC, Rao SK, Tang E, Lam DS. Pachymetry assessment with Orbscan II in postoperative patients with myopic LASIK. *J Refract Surg*. 2006;22:363–366.
193. Jonuscheit S, Doughty MJ, Button NF. On the use of Orbscan II to assess the peripheral corneal thickness in humans: A comparison with ultrasound pachometry measures. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2007;27:179–189.
194. Kawana K, Miyata K, Tokunaga T, Kiuchi T, Hiraoka T, Oshika T. Central corneal thickness measurements using Orbscan II scanning slit topography, noncontact specular microscopy, and ultrasonic pachymetry in eyes with keratoconus. *Cornea*. 2005;24:967–971.

195. Patel S, Alió JL, Pérez-Santonja JJ. A model to explain the difference between changes in refraction and central ocular surface power after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 2000;16:330–335.
196. Bosnia F, Tegola MG, Alessio G, Sborgia C. Accuracy of Orbscan optical pachymetry in corneas with haze. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:253–258.
197. Lattimore MR, Kaupp S, Schallhorn S, Lewis R. Orbscan pachymetry; implications of a repeated measures and diurnal variation analysis. *Ophthalmology.* 1999;106:977–981.
198. Doughty MJ, Jonuscheit S. An assessment of regional differences in corneal thickness in normal human eyes, using the Orbscan II or ultrasound pachymetry. *Optometry.* 2007;78:181–190.
199. Jonuscheit S, Doughty MJ. Regional repeatability measures of corneal thickness: Orbscan II and ultrasound. *Optom Vis Sci.* 2007;84:52–58.
200. Haque S, Jones L, Simpson T. Thickness mapping of the cornea and epithelium using optical coherence tomography. *Optom Vis Sci.* 2008;85:963–976.
201. Feng Y, Simpson TL. Comparison of human central cornea and limbus in vivo using optical coherence tomography. *Optom Vis Sci.* 2005;82:416–419.
202. Ho T, Cheng AC, Rao SK, Lau S, Leung CK, Lam DS. Central corneal thickness measurements using Orbscan II, Visante, ultrasound, and Pentacam pachymetry after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1177–1182.
203. Mohamed S, Lee GK, Rao SK, Wong AL, Cheng AC, Li EY, Chi SC, Lam DS. Repeatability and reproducibility of pachymetric mapping with Visante

- anterior segment–optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5499–5504.
204. Cheng AC, Rao SK, Lau S, Leung CK, Lam DS. Central corneal thickness measurements by ultrasound, Orbscan II, and Visante OCT after LASIK for myopia. *J Refract Surg.* 2008;24:361–365.
205. Amano S, Honda N, Amano Y, Yamagami S, Miyai T, Samejima T, Ogata M, Miyata K. Comparison of central corneal thickness measurements by rotating Scheimpflug camera, ultrasonic pachymetry, and scanning–slit corneal topography. *Ophthalmology.* 2006;113:937–941.
206. Stonecipher KG, Green, PT. Non–contact confocal microscopy of the tear film in unoperated eyes. *J Refract Surg.* 2007;23:417–419.
207. Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal refractive therapy with different lens materials, part 1: corneal, stromal, and epithelial thickness changes. *Optom Vis Sci.* 2007;84:343–8.

1 1

ANEXOS

ANEXO I.- Consentimiento informado

Se adjunta copia del consentimiento informado empleado en la realización de la tesis.

Consentimiento informado para el estudio sobre Comparación del edema corneal producido por lentes de contacto de hidrogel de silicona (Lotrafilcon A) y lente de contacto de Etafilcon A en uso continuado.

D/Dña _____ con DNI
 núm _____ edad _____ años, con domicilio en
 _____ provincia de _____ manifiesto que
 que he sido informado/a por _____ sobre los siguientes
 aspectos en cuanto a mi participación en el estudio titulado “Comparación del edema corneal producido por lentes de contacto de hidrogel de silicona (Lotrafilcon A) y lente de contacto de Etafilcon A en uso continuado”.

1. He leído la hoja de información que se me ha entregado.
2. Mi participación en este estudio es de forma voluntaria.
3. Acepto que se me realicen las exploraciones oftalmológicas y optométricas necesarias para el desarrollo del estudio.
4. Conozco y asumo los efectos secundarios que se puedan derivar de este estudio y que me han explicado los investigadores que se derivan del uso de lentes de contacto.
5. He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el estudio.
6. He hablado con el equipo investigador abajo firmante.

Por lo que declaro que todas mis dudas y preguntas han sido aclaradas, que he comprendido que mi participación es voluntaria y que comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Por ello doy mi consentimiento para participar en el estudio.

En....., adede 200...

Firma del paciente

Firma del Testigo

Firma del Investigador

Estoy de acuerdo en que mis datos personales relativos a este estudio sean almacenados, procesados electrónicamente y transmitidos, con propósitos de análisis de los datos derivados de este estudio. Doy mi consentimiento para que el personal autorizado del IOBA o las autoridades sanitarias revisen que el estudio se está llevando a cabo de manera correcta e inspeccionen mi historial referente a mi colaboración en el estudio.

Así mismo autorizo a mi investigador a que revele la información necesaria recogida en el estudio para que pueda ser procesada, sin que se revele mi identidad

Fecha

ANEXO II.- Hoja de información

Se adjunta copia de la hoja de información que se facilitó por escrito a los sujetos que participaron en el estudio.

El uso de lentes de contacto para corregir defectos de refracción es un método seguro, cómodo y muy extendido en todo el mundo, calculándose que más de 40 millones de personas utilizan lentes de contacto todos los días.

Aunque el uso más frecuente de lentes de contacto consiste en utilizar las lentes durante el día, retirándolas para dormir, existen lentes de contacto (las empleadas en este estudio) que ha sido diseñadas y aprobadas para su uso durante el sueño por organismos independientes como la FDA (Food and Drugs Administration) de EEUU.

Si bien, el uso continuado (es decir, sin quitarlas para dormir) de lentes de contacto ha sido relacionado con diferentes complicaciones oculares como queratitis, conjuntivitis, úlceras corneales, etc. éstas se relacionan con lentes de contacto no diseñadas ni aprobadas para su uso nocturno o con el uso durante periodos de tiempo muy prologados.

El propósito de este estudio es medir las variaciones o cambios tempranos que provocan sobre la córnea (la estructura del ojo donde se coloca la lente de contacto) de manera cuantificable, es decir, numéricamente, para poder valorar la seguridad real de este tipo de lentes de contacto.

Para evitar los posibles riesgos asociados al uso de lentes de contacto durante la noche se pretende utilizarlas sólo durante una semana y continuar las revisiones durante 15 días después de retiradas del ojo hasta garantizar que el ojo se encuentra en óptimas condiciones.

Las complicaciones referidas pueden ser queratitis, conjuntivitis, úlceras y más gravemente y excepcional el caso de infección corneal, si bien es muy improbable que estas puedan aparecer en grado significativo. Pero, en el caso hipotético de que Ud. presentara alguna complicación ésta será tratada en el IOBA según los protocolos clínicos adecuados.

Si quiere efectuarnos alguna duda o pregunta no dude en consultar con cualquier miembro del equipo.

Muchas gracias por su colaboración.

Raúl Martín Herranz

ANEXO III.- Artículo 1

R Martin, V de Juan, G Rodríguez, R Cuadrado, I Fernandez. Measurement of corneal swelling variations without removal of the contact lens during extended wear. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48:3043-50 (Índice de impacto 3.766).

Measurement of Corneal Swelling Variations without Removal of the Contact Lens during Extended Wear

Raul Martin, Victoria de Juan, Guadalupe Rodríguez, Ruben Cuadrado, and Itziar Fernandez

PURPOSE. To validate the use of noncontact scanning slit pachymetry and OCT pachymetry measurements without contact lens (CL) removal, to determine corneal swelling variations during extended wear (EW).

METHODS. Central corneal thickness (CCT) was measured with ultrasonic (US) pachymetry, noncontact scanning slit pachymetry (Orbscan II; Bausch & Lomb, Tampa, FL), and optical coherence tomography (OCT) 1 week before the wearing of CLs and during 1 week of EW. High-Dk (lotrafilcon A) and low-Dk (etafilcon A) soft CLs were randomly fitted for EW in the right and left eyes of 20 subjects with normal ocular health. Orbscan and OCT were also performed without CL removal after 3 and 7 days of wear.

RESULTS. CCT measured with Orbscan and OCT showed a high correlation with US pachymetry. There were corneas with edema and without edema. Bland-Altman analysis showed a high level of agreement between Orbscan and OCT, with and without CL removal and with US pachymetry. High repeatability of Orbscan ($r^2 = 0.000$) and OCT ($r^2 = 0.001$) measurements without CL removal was also found. Etafilcon A lenses induced significantly higher corneal swelling than did lotrafilcon A lenses measured with Orbscan and OCT.

CONCLUSIONS. Orbscan and OCT are accurate, noninvasive, and reproducible techniques for evaluation of CCT without CL removal. OCT has more accuracy and repeatability than does Orbscan. Both techniques allowed for measurement throughout the study period of the CCT differences induced by CL wear. (*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3043–3050) DOI: 10.1167/iovs.06-1372

Central corneal thickness (CCT) is a sensitive indicator of corneal health.¹ Techniques for measuring CCT include optical pachymetry (Haag-Streit; Köniz, Switzerland), ultrasound (US) pachymetry, confocal microscopy, US biomicroscopy, optical scanning slit analysis (Orbscan II; Bausch & Lomb, Inc., Tampa, FL), and optical coherence tomography (OCT) with well-correlated measurements.^{2–9} Currently, US pachymetry is the gold standard for the measurement of corneal thickness. Its disadvantages include the necessity for physical contact with the cornea and corneal anesthesia and the risk of technician's error.⁹

Extended wear (EW) of contact lenses (CL) is associated with various adverse ocular responses, such as corneal swell-

ing overnight. In experiments, corneal swelling, stromal acidosis, and impaired corneal hydration control occur when the cornea is subjected to hypoxia.^{10–12} Corneal swelling is directly related to the oxygen permeability (Dk) of CLs, and it is a quantitative measurement for assessing the impact of corneal hypoxia of CLs during EW.¹⁰ Usually, corneal swelling is measured immediately after CL removal.^{12–17}

The purpose of this study was to validate noninvasive techniques (Orbscan and OCT) to measure CCT without CL removal during EW, to determine corneal swelling. These techniques will be useful for prospective longitudinal studies of EW CLs.

MATERIALS AND METHODS

The study was a 2-week, prospective, double-masked, randomized, controlled trial.

Subjects

Twenty subjects were enrolled. There were 14 women and 6 men (mean age, 20.25 ± 2.2 years; range, 18–25). The spherical equivalent refractive error ranged from +2.00 to -4.75 D (-1.60 ± 1.75 D). Eleven subjects were CL wearers (two used rigid gas permeable [RGP] lenses and nine used soft lenses). Subjects were excluded if they had an active ocular surface disease, such as significant dry eye, papillary conjunctivitis, corneal opacities, current medication that could affect ocular physiology, and astigmatism (>2.00 D), or who had previously worn EW lenses. Subjects had vision correctable to 20/20 in each eye. Informed consent was obtained from each subject after approval was granted by the Human Sciences Ethics Committee of the University of Valladolid. All subjects were treated in accordance with the Declaration of Helsinki.

Lenses

Subjects were randomly assigned to a week's EW of a high-Dk CL (lotrafilcon A, Dk = 175; Focus Night & Day; Ciba Vision, Duluth, GA) on one eye and a low-Dk lens (etafilcon A, Dk = 33; Acuvue 2, Johnson & Johnson Vision Care, Jacksonville, FL) on the other eye. The characteristics of the lenses used in this study are listed in Table 1. It was predicted that the difference in oxygen permeability of these lenses would produce various levels of hypoxia and thus various degrees of corneal swelling. Lotrafilcon A is a silicone-hydrogel CL that has been approved in the United States for 30 nights' EW. Etafilcon A is a hydrogel lens with much lower permeability. It has been approved in the United States for 7 days' EW.

An independent investigator composed the randomized schedule. Each subject in the study simultaneously wore both lenses under investigation.

Instrumentation

Corneal thickness was measured with Orbscan II (version 3.12; Bausch & Lomb), OCT (OCT 3, version 4.0.1; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) and an ultrasonic (US) pachymeter (Sonogage, Inc., Cleveland, OH), calibrated by the manufacturer. OCT was performed after Orbscan. US was performed after Orbscan and OCT, to avoid corneal changes resulting from contact with the probe.

From the IOBA-Eye Institute and School of Optometry, Department of Physics Teoric Atomic and Optic, University of Valladolid, Valladolid, Spain.

Submitted for publication November 14, 2006; revised February 8, 2007; accepted April 23, 2007.

Disclosure: **R. Martin**, None; **V. de Juan**, None; **G. Rodríguez**, None; **R. Cuadrado**, None; **I. Fernandez**, None

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. This article must therefore be marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. §1734 solely to indicate this fact.

Corresponding author: Raul Martin, IOBA C/Ramón y Cajal, 7 E-47005 Valladolid, Spain; raul@ioba.med.uva.es.

TABLE 1. Nominal Parameters for CLs

Lens Type	Base Curve	Lens Diameter	Central Thickness*	Water Content	Dk	Power (D)
Lotrafilcon A	8.60 mm	13.80 mm	0.080 mm	24%	175	+2.00–4.75
Etafilcon A	8.40–8.80 mm	14.00 mm	0.084 mm	58%	33	+2.00–4.75

D, diopter.

* Central thickness: –3.00 D.

Orbscan measurement was performed three consecutive times on each cornea during each visit, by using a published method.⁹ The Orbscan software automatically analyzes up to 240 data points per slit and calculates central and peripheral corneal thickness from the difference in elevation between the anterior and posterior surfaces. To determine the thickness of the cornea, Orbscan uses an algorithm and multiplies the corneal thickness by an acoustic factor of 0.92. The mean of three measurements of each cornea was used as the final value. The same experimenter and masked operator performed all Orbscan measurements during all visits.

OCT is a noninvasive, no-contact imaging technique that uses infrared light to obtain high-resolution, cross-sectional images in vivo of the cornea, optic nerve, and retina. StratusOCT 3 software (Carl Zeiss Meditec, Inc.) was used to measure the distance between the anterior and posterior boundaries of the corneal tissue. Measurements were obtained using the scan profile protocol, selecting the A-scan for the corneal apex and placing the cursors at the peaks of the anterior and posterior corneal surfaces in the scan profile chart (Fig. 1). The results were measured in micrometers. The mean of the three scans of each cornea was used as the final value. The same experimenter and masked operator performed all OCT scans during all visits.

US measurements were obtained 1 week before the fitting of the CLs and during the last visit, immediately after the removal of the CLs. Five measurements of each cornea were obtained. The cornea was anesthetized with a drop of proparacaine hydrochloride (0.5%). The probe was applied perpendicular to the corneal surface. The same experimenter and masked operator performed US pachymetry during all visits. The mean of five measurements of each cornea was used as the final value.

Procedures

For the study, five visits were scheduled over 2 weeks. During the initial visit (day 0), participants were screened according to inclusion and exclusion criteria. The procedures governing the study were explained, and informed consent was obtained. Best corrected visual acuity, keratometry, and biomicroscopic and baseline pachymetry with the US pachymeter, Orbscan, and OCT were conducted.

During the second visit (on day 3) and the third visit (on day 7), corneal pachymetry was performed with Orbscan and OCT. During the third visit, after corneal pachymetry was performed, both high- and low-Dk CLs were fitted randomly by an independent investigator

lenses. Another independent investigator checked the fit of each lens and examined the postlens tear film to ensure that no debris was present.

During the fourth visit (on day 10, 3 days of CL wear) Orbscan and OCT pachymetry were performed without CL removal. During the fifth visit (day 14, 7 days of CL wear), Orbscan and OCT pachymetry measurements were taken with and without CL removal. US pachymetry was performed immediately after CL removal after the Orbscan and OCT procedures. On the third, fourth, and fifth visits, an independent investigator evaluated the lenses and ocular health. To ensure that corneal edema induced by overnight wear had dissipated, all visits related to the study took place between 4 and 8 PM. This is the time of the day when the eye is most stable physiologically.¹

Data Analysis

Statistical analysis was performed using a commercial package (SPSS 13.0; statistical package for Windows; SPSS, Chicago, IL). The OCT and Orbscan measurements of each cornea were compared with the measurements by US pachymetry before and after the subject used the CLs. The relationships among OCT, Orbscan, and US pachymetry were evaluated by the Pearson correlation method. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

The degree of agreement between OCT, Orbscan, and US pachymetry (before and after EW, with and without CLs removed) was evaluated with the Bland-Altman analysis.¹⁸ The differences between the two measurement techniques were plotted against the averages of the two techniques. Limits of agreement (LoA) were calculated (mean \pm 2 SD).

The repeatability of Orbscan and OCT measurements was evaluated with and without CL removal. Repeatability is the condition in which independent test results are obtained by the same method on identical test items in the same laboratory by the same operator using the same equipment, with the shortest time lapse possible between successive sets of readings.¹⁹ We determined repeatability by obtaining three Orbscan and OCT measurements. The coefficient of repeatability (obtained from the repeated administration of the test under identical conditions) was defined as the SD of the difference from the mean of the repeated measurements divided by the average response. Statistical significance was tested with a Student's paired *t*-test. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

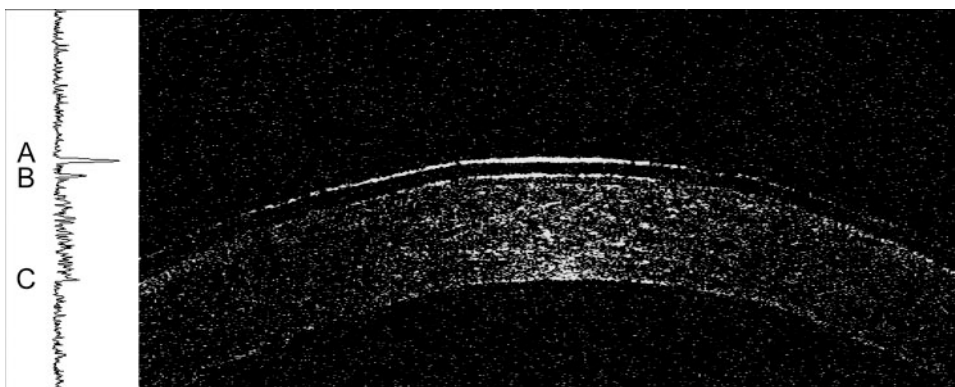


FIGURE 1. OCT corneal scan with and without CL removal. *Left*: scan profile display: A, peak of CL; B, peak of anterior corneal surface; C, peak of posterior corneal surface. Corneal thickness is the distance between peaks B and peak C. *Right*: Cross-sectional image of cornea without CL removal.

The paired *t*-test was used during each visit to detect differences in corneal thickness between CLs. Repeated-measures analyses of variance (Re-ANOVA with a Bonferroni correction) were used to detect differences in corneal thickness attributable to each type of lens in each patient, with the CLs in and immediately after their removal. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

No subjects had significant biomicroscopic signs (grade > 1, Efron grading scale) of CL complications (corneal staining,

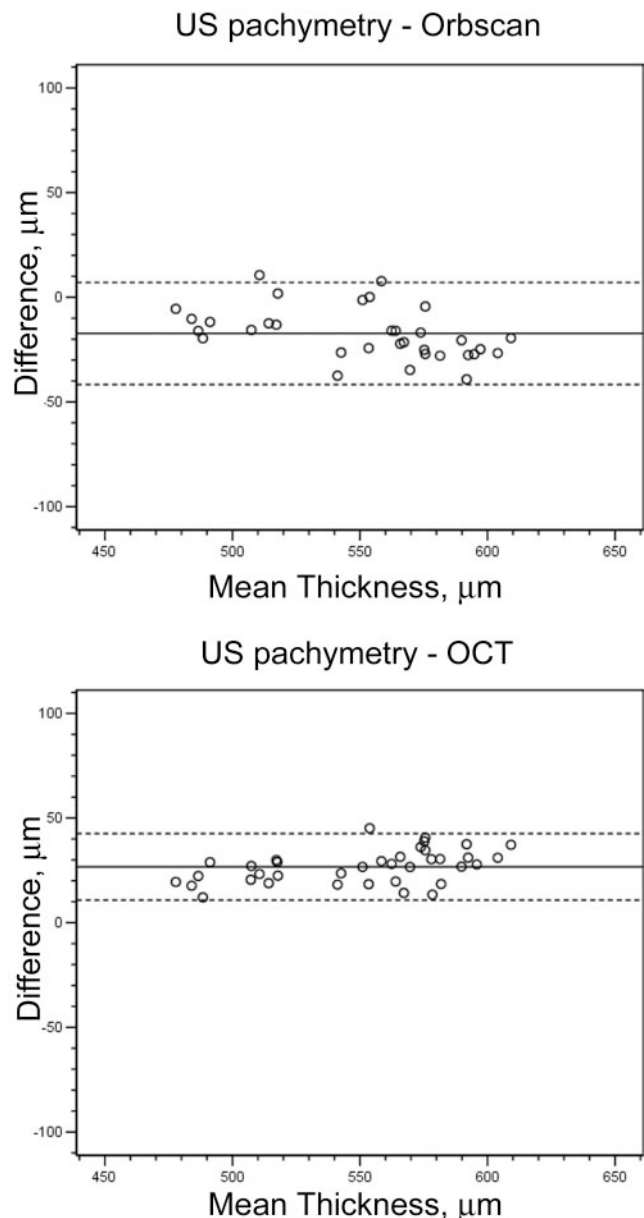


FIGURE 2. Bland-Altman plot comparing the CCT measured by Orbscan, OCT, and US pachymetry (first visit). The mean difference between Orbscan and US pachymetry (*top*) was $-16.7 \pm 12.4 \mu\text{m}$ (95% CI, -21.28 to $-12.20 \mu\text{m}$); the LoA ranged from 8.1 to $-41.5 \mu\text{m}$ (SD ± 2). Pearson correlation coefficient, 0.927 ($P < 0.001$). The mean difference between OCT and US pachymetry (*bottom*) measurements was $27.33 \pm 8.1 \mu\text{m}$ (95% CI, 30.30 - $24.37 \mu\text{m}$); LoA ranged from 11.13 to $43.53 \mu\text{m}$ (SD ± 2). Pearson correlation coefficients were 0.919 ($P < 0.001$).

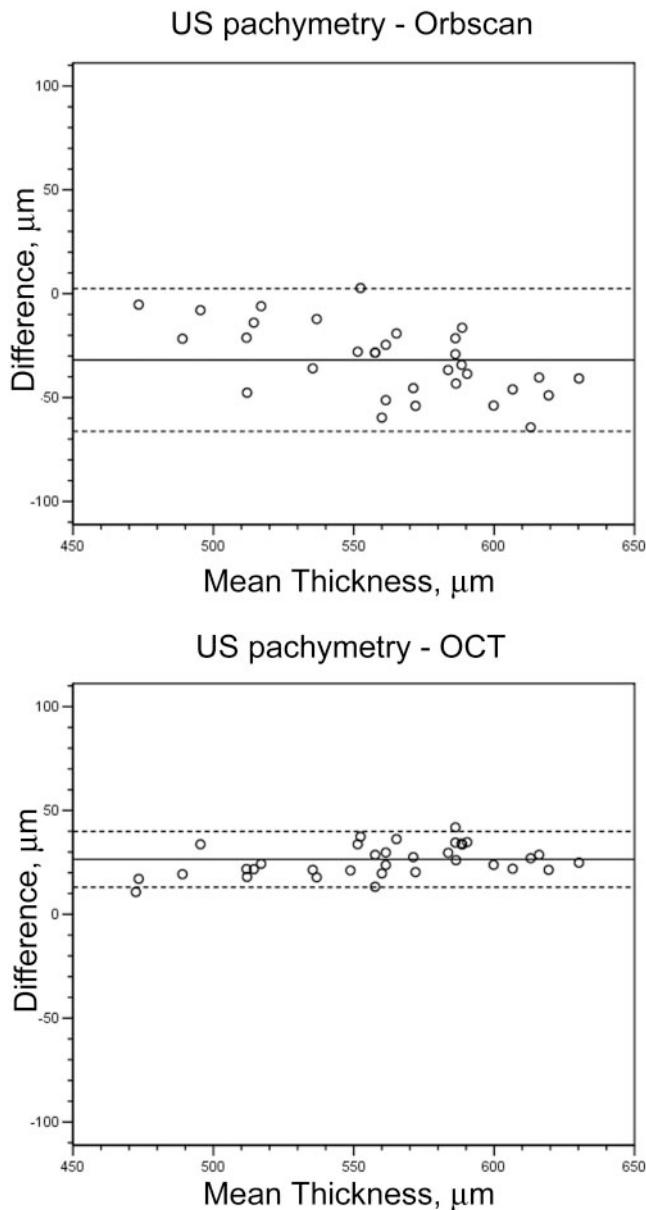


FIGURE 3. Bland-Altman plot comparing the CCT measured by Orbscan OCT and US pachymetry immediately after CL removal (last visit). The mean difference between the CCT measured by Orbscan and US pachymetry (*top*) was $-31.94 \pm 17.19 \mu\text{m}$ (95% CI, -25.74 to $-38.14 \mu\text{m}$); LoA ranging from 2.44 to $-66.32 \mu\text{m}$ (SD ± 2). Pearson correlation coefficient, 0.970 ($P < 0.001$). The mean difference between the CCT measured by OCT and US pachymetry (*bottom*) was $26.48 \pm 6.98 \mu\text{m}$ (95% CI, 23.96 - $29.00 \mu\text{m}$); LoA ranged from 12.52 to $40.44 \mu\text{m}$ (SD ± 2). Pearson correlation coefficients were 0.986 ($P < 0.001$).

limbal injection, striae, folds, or other). Two subjects left the study: One had front surface deposits (lotrafilcon A lens) and the other lost a CL (an etafilcon A lens).

Baseline mean corneal thickness was $555 \pm 42 \mu\text{m}$ when measured with US pachymetry, $573 \pm 46 \mu\text{m}$ with Orbscan, and $528 \pm 38 \mu\text{m}$ with OCT. Orbscan was approximately $16 \pm 29 \mu\text{m}$ higher than US pachymetry. OCT was approximately $27 \pm 16 \mu\text{m}$ lower than US pachymetry.

After 1 week of EW, the mean corneal thickness was $560 \pm 42 \mu\text{m}$ when measured with US pachymetry, $590 \pm 53 \mu\text{m}$ with Orbscan, and $531 \pm 39 \mu\text{m}$ with OCT. Orbscan was

approximately $32 \pm 17 \mu\text{m}$ higher than US pachymetry. OCT was approximately $26 \pm 7 \mu\text{m}$ lower than US pachymetry.

Agreement of corneal thickness before CL wear is summarized in Figure 2 and after CL wear in Figure 3 (Bland-Altman plot analysis).

The Orbscan, before and after CL wear, showed a high correlation with OCT pachymetry. The Bland-Altman plot comparing the CCT measured by Orbscan and OCT is shown in Figure 4.

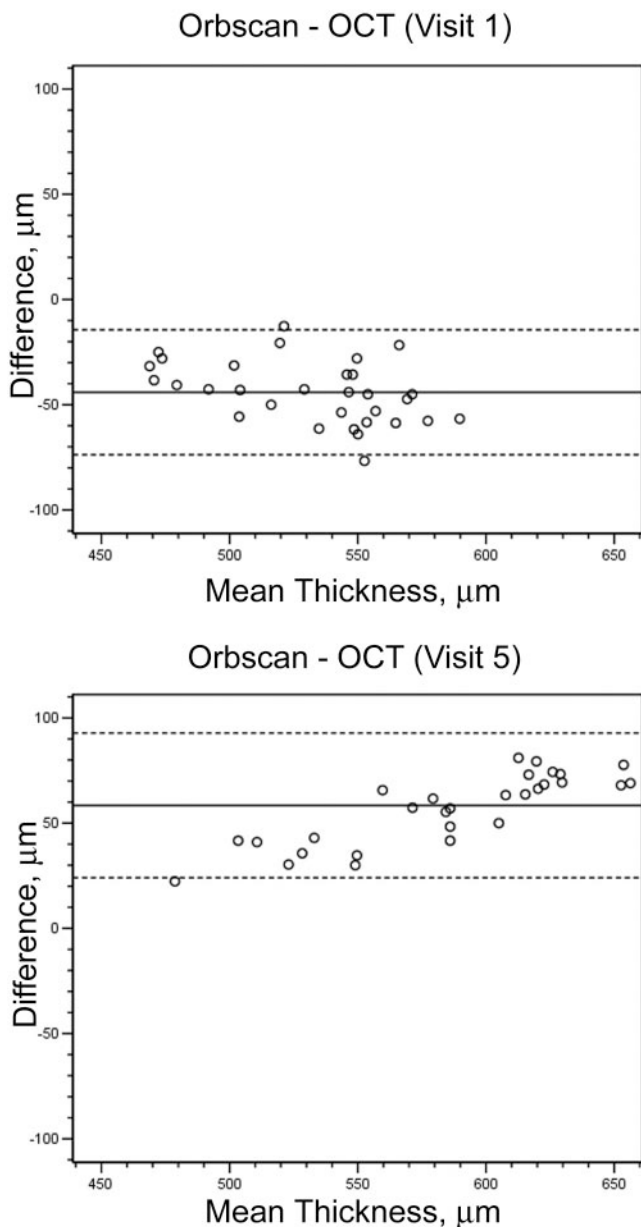


FIGURE 4. Bland-Altman plot comparing the CCT measured by Orbscan and OCT in first visit (without CL wear) and fifth visit (after CL removal). *Top:* The mean difference in the first visit between the CCT measured by Orbscan and OCT pachymetry was $-44.08 \pm 14.84 \mu\text{m}$ (95% CI, -49.52 to $-38.64 \mu\text{m}$), with LoA ranging from 14.40 to $-73.75 \mu\text{m}$ (SD ± 2). Pearson correlation coefficient, 0.962 ($P < 0.001$). *Bottom:* The mean difference in the fifth visit between the CCT measured by OCT and US pachymetry was $58.43 \pm 17.18 \mu\text{m}$ (95% CI, 52.23 – $64.62 \mu\text{m}$); LoA ranged from 24.07 to $92.79 \mu\text{m}$ (SD ± 2). Pearson correlation coefficient, 0.973 ($P < 0.001$).

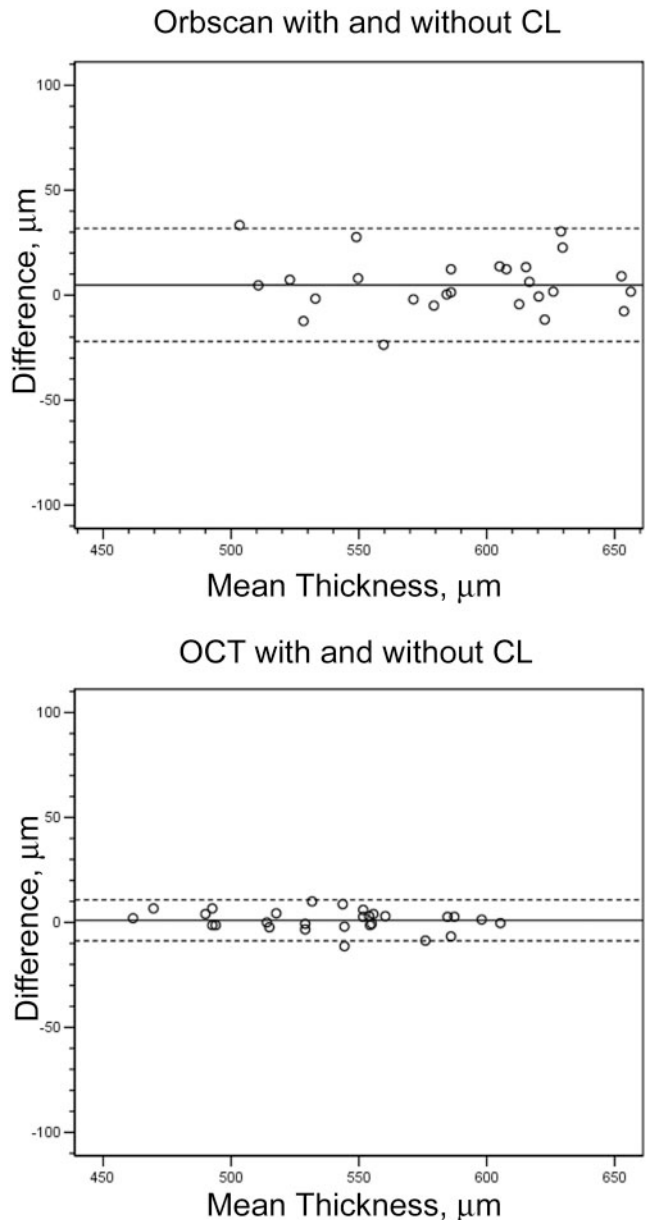


FIGURE 5. Bland-Altman plot comparing the CCT measured by Orbscan (*top*) and OCT (*bottom*), with and without CL removal. The mean difference between Orbscan without CL removal and after CL removal (*top*) was $4.85 \pm 13.47 \mu\text{m}$ (95% CI, -0.27 to $9.97 \mu\text{m}$); LoA ranging from 31.79 to $-22.09 \mu\text{m}$ (SD ± 2). The mean difference between OCT without CL removal and after CL removal (*bottom*) was $0.98 \pm 4.88 \mu\text{m}$ (95% CI, -0.90 to $2.88 \mu\text{m}$); LoA ranged from 10.74 to $-8.78 \mu\text{m}$ (SD ± 2).

Agreement of Measurements of Corneal Thickness with and without CL Removal

The Orbscan and OCT, with and without CL removal, showed a high correlation with US pachymetry after CL removal. Orbscan correlation coefficients were $r = 0.962$ without CL removal and $r = 0.970$ after CL removal. OCT were $r = 0.982$ without CL removal and $r = 0.986$ after CL removal ($P < 0.001$). The Orbscan and OCT measurements also showed a high correlation with and without CL removal ($r = 0.964$, $P < 0.001$ [for Orbscan]; $r = 0.992$, $P < 0.001$ [for OCT]). The Bland-Altman plot comparing the CCT measured by Orbscan, OCT, and US pachymetry immediately after CL removal is shown in Figure 3.

TABLE 2. Analysis of Repeatability of Three Measurements in Each Eye

Method	Mean Difference	SD	r^2	P^*
Baseline (visit 1) $n = 40$				
Orbiscan (CCT)				
Measure 1	-0.92	3.80	0.018	0.726
Measure 2	0.65	4.59	—	—
Measure 3	0.27	4.77	—	—
OCT (CCT)				
Measure 1	-0.58	3.18	0.004	0.934
Measure 2	0.05	3.37	—	—
Measure 3	0.52	3.13	—	—
Without removing CL (visit 5) $n = 36$				
Orbiscan (CCT)				
Measure 1	-0.39	9.69	0.000	0.996
Measure 2	0.85	8.68	—	—
Measure 3	-0.46	10.18	—	—
OCT (CCT)				
Measure 1	-0.57	4.15	0.001	0.982
Measure 2	-0.10	3.61	—	—
Measure 3	0.68	3.30	—	—
After removing CL (visit 5) $n = 36$				
Orbiscan (CCT)				
Measure 1	-0.97	7.20	0.070	0.123
Measure 2	-1.68	11.63	—	—
Measure 3	2.65	6.34	—	—
OCT (CCT)				
Measure 1	1.10	3.20	0.045	0.785
Measure 2	-0.62	3.04	—	—
Measure 3	-0.48	3.72	—	—

* Student's paired t -test.

The Orbiscan mean difference with and without CL removal was $4.85 \pm 13.47 \mu\text{m}$ (95% CI, 9.97 to -0.28 ; $P = 0.063$, paired t -test). The OCT mean difference with and without CL removal was $0.98 \pm 4.88 \mu\text{m}$ (95% CI, 2.87 to -0.91 ; $P = 0.294$, paired t -test). A Bland-Altman plot comparing the CCT measured by Orbiscan and OCT, with and without CL removal, shows the difference between the two measurements (Fig. 5).

Repeatability of Measurements of Corneal Thickness with and without CL Removal

The OCT and Orbiscan techniques demonstrated good repeatability with and without CL removal (Table 2). Although further analysis indicated that r^2 for Orbiscan ($r^2 = 0.000$) and OCT ($r^2 = 0.001$) measurements without CL removal were

lower (less variation) than r^2 for measurements before fitting the CLs (Orbiscan $r^2 = 0.018$ and OCT $r^2 = 0.004$) and after removal (Orbiscan $r^2 = 0.070$ and OCT $r^2 = 0.045$), the differences were not statistically significant.

The Orbiscan coefficient of repeatability was 1.57% without CL removal and 0.73% after removal. The OCT coefficient of repeatability was 0.69% without CL removal and 0.64% after removal.

Corneal Swelling Measured with and without CL Removal

We compared Orbiscan and OCT measurements with and without CL removal with US pachymetry measurements after CL removal. OCT measurements were not significantly different from US pachymetry readings, with and without CL removal.

TABLE 3. Summary of Measurements of CCT

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5		Re-ANOVA§
					CL in†	CL out‡	
Ultrasonic (μm)							
Lotraficon A	553 ± 37	—	—	—	—	551 ± 36	0.075
Etafilcon A	557 ± 47	—	—	—	—	567 ± 47	0.032
P^*	0.400	—	—	—	—	0.020	
Orbiscan (μm)							
Lotraficon A	574 ± 43	577 ± 44	577 ± 45	587 ± 45	593 ± 46	586 ± 43	0.001
Etafilcon A	573 ± 49	573 ± 51	574 ± 52	597 ± 56	613 ± 56	605 ± 55	<0.001
P^*	0.693	0.265	0.476	0.095	0.009	0.011	
OCT (μm)							
Lotraficon A	527 ± 36	525 ± 35	524 ± 34	523 ± 29	529 ± 31	524 ± 33	0.571
Etafilcon A	530 ± 41	526 ± 36	525 ± 36	539 ± 42	551 ± 41	539 ± 44	<0.001
P^*	0.287	0.651	0.407	0.004	0.001	0.008	

* Student's paired t -test.

† Measurements taken without removing CL.

‡ Measurements taken immediately after CL removal.

§ Re-ANOVA with Bonferroni correction.

The mean difference after CL removal was $0.73 \pm 2.6 \mu\text{m}$ (95% CI, 0.19 to -1.64 ; $P = 0.117$, paired t -test) and without CL removal was $0.97 \pm 2.8 \mu\text{m}$ (95% CI, 0.10 to -2.05 ; $P = 0.076$, paired t -test). Orbscan measurements were significantly different from those of US pachymetry, with and without CL removal. The mean difference after CL removal was $-2.70 \pm 3.1 \mu\text{m}$ (95% CI, -1.58 to -3.81 ; $P < 0.001$, paired t -test). Without CL removal, the mean difference was $-3.54 \pm 3.5 \mu\text{m}$ (95% CI, -2.23 to -4.86 ; $P < 0.001$, paired t -test).

CL Difference

The mean corneal thickness of the lotrafilcon A- and etafilcon A-wearing eyes measured before, during, and after CL wear with US pachymetry, Orbscan, and OCT are shown in Table 3. There were significant differences in corneal swelling (REANOVA Bonferroni correction, $P < 0.05$) induced by 1 week of EW with the etafilcon A CL when measured with US, Orbscan,

TABLE 4. Corneal Swelling Induced by 1 Week of CL Wear

% Corneal Swelling	Lotrafilcon A (%)	Etafilcon A (%)	P^*
Ultrasound	-0.89 ± 1.95	1.89 ± 3.20	0.003
Orbscan with CL†	2.50 ± 2.92	6.23 ± 2.50	0.010
Orbscan without CL‡	1.67 ± 2.22	4.98 ± 3.07	0.008
OCT with CL†	0.11 ± 2.36	3.71 ± 2.25	0.002
OCT without CL‡	0.17 ± 2.28	2.41 ± 2.65	0.017

* Student's paired t -test.

† Measurements taken without removing CL.

‡ Measurements taken immediately after CL removal.

and OCT. However, corneal swelling induced with lotrafilcon A was not statistically significant ($P > 0.05$) when measured with US, Orbscan, and OCT (Fig. 6).

The Etafilcon A CL caused greater corneal swelling than did the lotrafilcon A lens, as measured by US pachymetry, Orbscan, and OCT, with and without CL removal after 1 week of EW. Table 4 shows corneal swelling with lotrafilcon A and etafilcon A CLs measured with US pachymetry, Orbscan, and OCT. All differences in corneal swelling induced by both types of CLs were statistically significant (paired t -test).

There were no statistically significant differences in corneal swelling measured with OCT with and without CL removal, as measured with US pachymetry after CL removal ($P = 0.246$ without CL removal and $P = 0.131$ after CL removal, paired t -test) for lotrafilcon A and ($P = 0.197$ without CL removal and $P = 0.472$ after CL removal) for etafilcon A eyes. In contrast, there were statistically significant differences in corneal swelling as measured with Orbscan with US pachymetry, for lotrafilcon A ($P = 0.003$ after CL removal and $P = 0.002$ without CL removal) and for etafilcon A ($P = 0.004$ after CL removal and $P = 0.002$ without CL removal).

DISCUSSION

The precision and repeatability of optical and US pachymeters, slit scanning topography (Orbscan), optical coherence tomography (OCT), and other techniques have been determined. Measurements have been taken in healthy subjects,^{1,8,19,20} patients undergoing corneal refractive surgery procedures,^{21,22} and CL wearers, to determine corneal swelling induced by CL hypoxia.^{14,15,23}

In a randomized, double-masked study, we fitted low-Dk (etafilcon A) and high-Dk (lotrafilcon A) soft CLs in volunteers to find out whether OCT and Orbscan measured without CL removal can detect differences in corneal swelling. In the first week, no CL wear and no statistically significant differences were found (paired t -test). After the CLs were fitted, Orbscan and OCT were performed without CL removal, to detect differences in corneal thickness. We found statistically significant differences after only 3 days of EW with OCT and after 6 days of wear with Orbscan. These differences were verified after CL removal with US pachymetry, Orbscan, and OCT. For Orbscan and OCT procedures, we found similar accuracy and repeatability before fitting the CLs, immediately after CL removal, and without CL removal. Our findings were in accord with previous results.^{1,8,14,15,19-23}

We found similar correlations between US pachymetry with Orbscan and OCT before fitting CL, after CL removal, and without CL removal.^{1,9,24} Bland-Altman analysis¹⁸ showed less agreement between US pachymetry with Orbscan than between US pachymetry with OCT immediately after CL removal, which is in agreement with the results in Fishman et al.⁹

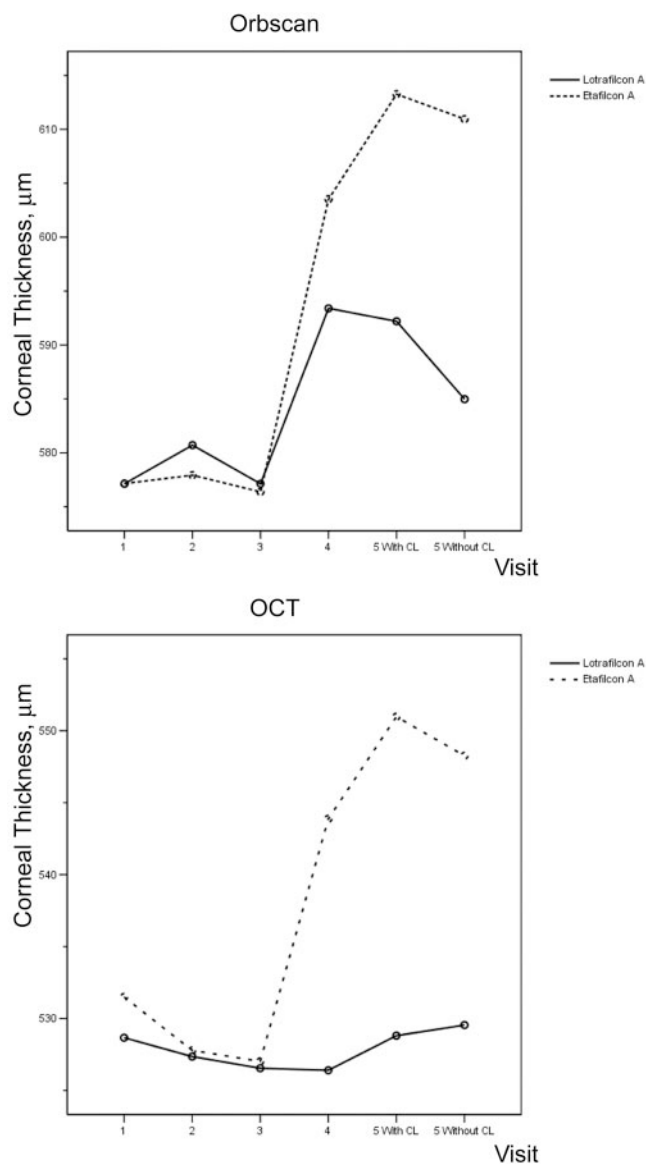


FIGURE 6. Corneal thickness with lotrafilcon A and etafilcon A CLs measured with Orbscan (top) and OCT (bottom). Corneal thickness with etafilcon A CLs increased with time more than that with lotrafilcon A CLs. Both instruments had the same trend in the corneal-swelling measure.

OCT measurements were lower than US pachymetry before (normal corneas) and after (swelling corneas) EW (~27 μm), which is in agreement with previous results.^{14,25} OCT measurements (with and without CL removal) had no statistically significant differences with US pachymetry after CL removal. This indicates that OCT measurements with and without CL removal are similar.

Orbscan measurements were higher than US pachymetry in normal and swelling corneas (~20–32 μm). Measurements obtained by Orbscan have a high degree of variability. Orbscan overestimates corneal thickness in normal eyes and underestimates it after LASIK,^{24,26–28} in peripheral locations,¹ or in keratoconus.²⁹ A definitive reason for the differences between corneal thicknesses measured with Orbscan has not been found.²⁴ There are different hypotheses explaining the cause: the thickness of the tear film¹; changes in the stromal refractive index; different degrees of corneal hydration; and changes in corneal shape and corneal density and structure. These causes may override the effect of US pachymetry (overestimation of corneal thickness).^{24,30} Boscia et al.³¹ concluded that the cause of the error lies in the optical acquisition process, because the repeatability of the measures was good. Various authors have recommended using Orbscan in conjunction with US pachymetry.^{24,31} Lack of agreement of Orbscan without CL removal may arise because the thickness of the CL is included in the measurement.

The coefficients of repeatability of Orbscan (<2%) and OCT (<1%), with and without CL removal were inferior to the previous report¹⁹ for the OCT measurements (<3%) and similar to Orbscan (~10 μm).^{24,32} This indicates that during the same session, corneal thickness measurements are repeatable, and there is therefore no need to acquire a large number of readings for a reliable estimate of corneal thickness.¹⁹

Orbscan and OCT can measure corneal thickness without CL removal with reproducibility and accuracy. OCT has a high level of agreement and coefficient of repeatability and fewer differences than Orbscan measurements.

Fonn et al.¹³ found 2.7% overnight swelling after 8 hours of sleep with lotrafilcon A and 8.66% with etafilcon A, as measured with an optical pachymeter. These results are higher than the corneal swelling that we found measuring with US pachymetry and OCT, yet are similar to the Orbscan measurements (Table 4) after CL removal. Optical pachymeters have less accuracy (10–100 μm)²⁴ than does OCT. Fonn et al. compared the corneal thickness baseline (measured at 4 PM) with overnight swelling (measured at 7 AM after CL removal) after 8 hours of sleep with a CL and eye closure in one eye. In contrast, we compared corneal thickness at the same time during the first and last visit (between 4 and 7 PM), to ensure that corneal edema induced overnight had dissipated and that differences were mainly related to CL wear. Diurnal variations suggest that corneas are thinnest between the hours of 7 and 10 PM.^{1,33}

Wang et al.¹⁵ found 13.4% to 13.8% and 12.1%¹⁴ of corneal swelling after three hours with soft CL and PMMA lens wear with eye closure, respectively, as measured by OCT. Measurements were taken in the morning (after 10 AM), 20 minutes after CL removal. Lin et al.¹² found 4.6% and 2.6% corneal swelling after 6 nights of EW with medium- and high-Dk RGP, respectively. Measurements were taken in the afternoon during the baseline visit and in the morning (after 8 hours of overnight wear with eye closure) after lens removal. Haque et al.¹⁶ found 4.9% corneal swelling with RGP CLs after 4 weeks of overnight wear. Moezzi et al.¹⁷ found corneal edema when measured with Orbscan before and after wearing soft (15%) and PMMA (13%) CLs with near-zero oxygen transmissibility in an eye patched for 3 hours.

In our study, corneal swelling was lower than reported by Wang et al.,^{14,15} Lin et al.,¹² Haque et al.,¹⁶ and Moezzi et al.¹⁷ We recorded all measurements in the afternoon, between 4 and 8 PM, because this is the time of the day when the eye is most physiologically stable.¹ We did not occlude any eye, because we wanted to make the measurements in the conditions most similar to the normal use of the lenses and to ensure that corneal edema induced overnight had dissipated.

These results indicate that Orbscan and OCT can measure corneal swelling without CL removal with reproducibility and accuracy. OCT corneal swelling measured with and without CL removal was similar. However, Orbscan showed more differences between measurements.

Re-ANOVA analysis found that CCT with the etafilcon A CL was higher than with the lotrafilcon A CL ($P < 0.05$) after 1 week of EW. The lotrafilcon A lens has higher Dk than the etafilcon A. Corneal swelling in lotrafilcon A has been explained in two ways. It has been described as a possible sympathetic swelling effect of the contralateral eye, and it has been said that the permeability of the CL has to be higher than 175 for no lens-induced edema.¹³

The use of OCT or Orbscan (or both) without CL removal can make it possible to observe differences in corneal swelling throughout the time of CL wear. Both techniques are noninvasive, repeatable, and accurate. The results for both instruments showed the same trend in corneal swelling after EW of CLs. The method can be useful in long clinical trials, to permit more measurement without CL removal; it can help researchers avoid corneal anesthesia (US pachymetry); it provides more precision than the optical pachymeter; the training requirements are minimal; and it has high repeatability.^{14,24}

In conclusion, corneal swelling induced by CL hypoxia could be measured without CL removal with OCT and Orbscan. OCT has more accuracy and repeatability than does Orbscan without CL removal. Both instruments had the same trend in the corneal swelling measure. Corneal thickness measurements without CL removal with OCT or Orbscan (or both) are a noninvasive technique to measure the differences over time in corneal thickness induced by EW CLs.

Acknowledgments

The authors thank Soraya Fonseca and Sofia Martin (IOBA [Institute of Applied Ophthalmobiology] Eye Institute, University of Valladolid) for help throughout the project.

References

- Gonzalez-Mejome 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.
- Wheeler NC, Morantes CM, Kristensen RM, Pettit TH, Lee DA. Reliability coefficients of three corneal pachymeters. *Am J Ophthalmol.* 1992;113:645–651.
- Jalbert I, Stapleton F, Papas E, Sweeney DF, Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:225–236.
- Uçakhan Ö, Özkan M, Kanpolat A. Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:970–977.
- Lackner B, Schmidinger G, Pieh Stefan, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci.* 2005;82:892–899.
- Buehl W, Stojanac D, Sacu S, Drexler W, Final O. Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:7–12.

7. Javaloy J, Vidal MT, Villada JR, Artola A, Alio JL. Comparison of four corneal pachymetry techniques in corneal refractive surgery. *J Refract Surg.* 2004;20:29-34.
8. McLaren JW, Nau CB, Erie JC, Bourne WM. Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1011-1020.
9. Fishman G, Pons ME, Seedor JA, Liebmann JM, Ritch R. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:707-711.
10. Graham A, Fusaro R, Polse K, Lin M, Giasson C. Predicting extended wear complications from overnight corneal swelling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:3150-3157.
11. Dumbleton K. Adverse events with silicone hydrogel continuous wear. *Contact Lens Ant Eye.* 2002;25:137-146.
12. Lin MC, Gram AD, Fusaro RE, Polse KA. Impact of rigid gas-permeable contact lens extended wear on corneal epithelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1019-1024.
13. Fonn D, Toit R, Simpson TL, Vega JA, Situ P, Chalmers RL. Sympathetic swelling response of the control eye to soft lenses in the other eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:3116-3121.
14. Wang J, Fonn D, Simpson TL. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after hydrogel and PMMA contact lens wear with eye closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1070-1074.
15. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Relation between optical coherence tomography and optical pachymetry measurements of corneal swelling induced by hypoxia. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:93-98.
16. Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness changes after four weeks of overnight corneal refractive therapy lens wear, measured with optical coherence tomography. *Eye Contact Lens.* 2004;30:189-193.
17. Moezzi AM, Fonn D, Simpson TL, Sorbara L. Contact lens-induced corneal swelling and surface changes measured with the Orbscan II corneal topographer. *Optom Vis Sci.* 2004;81:189-193.
18. Bland M, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;8:307-310.
19. Muscat S, McKay N, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1791-1795.
20. Wong AC, Wong CC, Yuen NS, Hui SP. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye.* 2002;16:715-721.
21. Fakir MA, Artola A, Belda JJ, Ayala MJ, Alio JL. Comparison of corneal pachymetry using ultrasound and Orbscan II. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:248-252.
22. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, Engelhardt R, Birngruber R, Laqua H. Corneal optical coherence tomography before and immediately after excimer laser photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:693-699.
23. Pall B, Barr JT, Szczotka LB, Mitchell GL, Gleason W. Corneal thickness results in the Menicon Z 30-day continuous wear and ACUVUE 7-day extended-wear contact lens clinical trial. *Eye Contact Lens.* 2003;29:10-13.
24. Chakrabarti H, Craig JP, Brahma A, Malik TY, McGhee C. Comparison of corneal thickness measurements using ultrasound and Orbscan slit-scanning topography in normal and post-LASIK eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:1823-1828.
25. Bechmann M, Thiel MJ, Neubauer AS, et al. Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea.* 2001;20:50-54.
26. Iskander NG, Penno EA, Peters NT, Gimbel HV. Accuracy of Orbscan pachymetry measurements and DGH ultrasound pachymetry laser in situ keratomileusis and LASIK enhancement procedures. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:681-685.
27. 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.
28. Cheng AC, Rao SK, Tang E, Lam DS. Pachymetry assessment with Orbscan II in postoperative patients with myopic LASIK. *J Refract Surg.* 2006;22:363-366.
29. Kawana K, Miyata K, Tokunaga T, Kiuchi T, Hiraoka T, Oshika T. Central corneal thickness measurements using Orbscan II scanning slit topography, noncontact specular microscopy, and ultrasonic pachymetry in eyes with keratoconus. *Cornea.* 2005;24:967-971.
30. Patel S, Alió JL, Pérez-Santonja JJ. A model to explain the difference between changes in refraction and central ocular surface power after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 2000;16:330-335.
31. Boscia F, Tegola MG, Alessio G, Sborgia C. Accuracy of Orbscan optical pachymetry in corneas with haze. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:253-258.
32. Lattimore MR, Kaupp S, Schallhorn S, Lewis R. Orbscan pachymetry; implications of a repeated measures and diurnal variation analysis. *Ophthalmology.* 1999;106:977-981.
33. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *Am J Optom Physiol Opt.* 1982;59:976-982.

ANEXO IV.- Artículo 2

R Martin, V de Juan, G Rodriguez, Fonseca S, Martin S. Contact lens-induced corneal peripheral swelling differences with extended wear. *Cornea*. 2008;27:976-9 (Índice de impacto 1,776).

Contact Lens–Induced Corneal Peripheral Swelling Differences With Extended Wear

Raul Martin, OD,*† Victoria de Juan, OD,† Guadalupe Rodriguez, OD,†
Soraya Fonseca, OD,† and Sofia Martin, OD†

Purpose: To compare central and peripheral corneal swelling with high-Dk (lotrafilcon A) and low-Dk (etafilcon A) contact lenses (CLs) during extended wear (EW).

Methods: Corneal thickness was measured in 5 corneal locations (central, superior, inferior, nasal, and temporal) with Orbscan II pachymetry 1 week before the wearing of CLs and after 1 week of EW. High-Dk (lotrafilcon A) and low-Dk (etafilcon A) soft CLs were randomly fitted for EW in the right and left eyes of 20 subjects with normal ocular health. Orbscan was also performed before CL removal after 3 and 7 days of EW.

Results: Lotrafilcon A induced a lower percentage of corneal swelling in all 5 corneal locations than etafilcon A ($P < 0.05$, paired t test). Lotrafilcon A swelling percentages were as follows: central ($1.67\% \pm 2.22\%$), superior ($2.04\% \pm 3.25\%$), inferior ($1.38\% \pm 1.74\%$), nasal ($1.50\% \pm 2.00\%$), and temporal ($1.27\% \pm 1.47\%$). Etafilcon A swelling percentages were as follows: central ($4.98\% \pm 3.07\%$), superior ($6.62\% \pm 8.39\%$), inferior ($5.24\% \pm 5.54\%$), nasal ($3.41\% \pm 3.14\%$), and temporal ($4.46\% \pm 3.32\%$). Differences between the central and peripheral corneal swelling during EW of both types of lenses were not significant ($P > 0.05$, repeated-measures analysis of variance).

Conclusions: Central and peripheral corneal thicknesses increase more with etafilcon A than with lotrafilcon A during EW, as measured by Orbscan pachymetry.

Key Words: extended wear, oxygen transmissibility, central and peripheral corneal swelling, hydrogel contact lenses

(*Cornea* 2008;27:976–979)

Contact lens (CL) wear can induce corneal swelling through hypoxia and osmotic fluid changes.^{1,2} However, much controversy still surrounds the differences between central and peripheral swelling with CL extended wear (EW). Early studies concluded that the cornea swells uniformly over

the center and periphery,³ but other studies, with electronic digital, ultrasonic, or Orbscan pachymetry, have suggested that the cornea swells more centrally than peripherally.^{1,4–6} Most of these studies induced corneal swelling with corneal exposition to an anoxic environment (100% nitrogen gas), hypotonic solutions, or low-oxygen permeability CLs such as poly (methyl methacrylate), Hydroxyethyl methacrylate soft lenses, and others, with or without eye closure.^{1–6} However, none of these studies have compared the differences between central and peripheral swelling induced by CLs approved for EW, such as etafilcon A or lotrafilcon A.

The Orbscan II (Bausch & Lomb) calculates the corneal pachymetry as the differences between the elevations of the anterior and posterior surfaces of the cornea. Orbscan displays an average thickness at the central, superior, inferior, nasal, and temporal areas of the cornea. Orbscan had a high level of agreement with well-correlated ultrasonic pachymetry values when the central corneal thickness was measured,^{7–11} but this agreement is worse in peripheral measurements.^{12,13} However, this instrument is useful for research¹⁴ and has been used in the determination of the differences in corneal swelling in EW CL wearers.¹⁵

The purpose of this study was to determine the differences between central and peripheral corneal swelling induced by EW of high-Dk (lotrafilcon A) and low-Dk (etafilcon A) CLs as determined by Orbscan corneal thickness measurement.

MATERIALS AND METHODS

The study design has been described previously¹⁵ and took place over 2 weeks. The study was prospective and double masked. It was a randomized, controlled trial.

Subjects

Twenty subjects were enrolled in the study. There were 14 women and 6 men; the mean age was 20.25 (± 2.2) years; the range in age was 18–25 years. The spherical equivalent refractive error ranged from +2.00 to -4.75 D (-1.60 ± 1.75 D). Eleven subjects were CL wearers (2 used rigid gas permeable and 9 used soft CLs). Subjects were excluded if they had an active ocular surface disease, such as significant dry eye, papillary conjunctivitis, and corneal opacities; current medication that could affect ocular physiology; and astigmatism (>2.00 D) or if they had previously worn EW lenses. Subjects had vision correctable to 20/20 in each eye. Informed consent was obtained from each subject after approval was granted by the Human Sciences Ethics Committee of the University of

Received for publication November 18, 2007; revision received February 10, 2008; accepted March 2, 2008.

From the *Department of Physics TAO, School of Optometry, University of Valladolid, Valladolid, Spain; and †IOBA-Eye Institute, University of Valladolid, Valladolid, Spain.

None of the authors have a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Reprints: Raul Martin, OD, IOBA, C/Ramón y Cajal, 7 E-47005 Valladolid, Spain (e-mail: raul@ioba.med.uva.es).

Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins

Valladolid. All subjects were treated in accordance with the Declaration of Helsinki.

Lenses

Subjects were randomly assigned to 1 week of EW with high-Dk CLs (lotrafilcon A, Focus Night & Day, Ciba Vision; Dk = 175) on one eye and low-Dk CLs (etafilcon A, Acuvue 2, Johnson & Johnson Vision Care; Dk = 33) on the other eye. The differences in oxygen permeability (Dk) of these lenses produced various levels of hypoxia and thus various degrees of corneal swelling.¹⁵ Lotrafilcon A is a silicone-hydrogel CL that has been approved in the United States for 30 nights of EW. Etafilcon A is a hydrogel lens with much lower oxygen permeability. It has been approved in the United States for 7 days of EW.

An independent investigator generated the randomized schedule. Each subject in the study simultaneously wore both lenses under investigation.

Instrumentation

Orbscan II (Bausch & Lomb, version 3.12) was performed 3 consecutive times on each cornea during each visit to measure central and peripheral corneal thickness. The procedure involving Orbscan has previously been described.¹⁴⁻¹⁶ To determine the thickness of the cornea, Orbscan uses an algorithm that involves multiplying the corneal thickness by an acoustic factor of 0.92. Corneal thickness was measured in 5 different corneal locations: at the center and at superior, inferior, nasal, and temporal (2.5 mm from the closest limbus) corneal positions. The mean of 3 measurements of each different corneal position was used as the final value. The same experimenter and masked operator took all Orbscan measurements during all visits.

Procedures

For the study, 5 visits were scheduled over 2 weeks. During the initial visit (day 0), participants were screened according to inclusion and exclusion criteria. The procedures governing the study were explained, and informed consent was obtained. Best-corrected visual acuity, keratometry, and biomicroscopic and baseline pachymetry with the Orbscan were conducted.

During the second visit (day 3) and the third visit (day 7), corneal pachymetry was performed with Orbscan. During the third visit, after corneal pachymetry was obtained, both high- and low-Dk CLs were fitted randomly. An independent investigator fitted the lenses. Another independent investigator checked the fit of each lens and examined the postlens tear film to ensure that no debris was present.

During the fourth visit (day 10, after 3 days with CL), Orbscan pachymetry was performed before CL removal. During the fifth visit (day 14, after 7 days with CL), Orbscan pachymetry measurements were taken before and after CL removal. On the third, fourth, and fifth visits, an independent investigator evaluated the lenses and ocular health. To ensure that corneal edema induced by overnight wear had dissipated, all visits related to the study took place between 4 PM and 8 PM, which is the time of the day when the eye is most physiologically stable.¹²

Data Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 14.0 statistical package for Windows.

A paired *t* test was used during each visit to detect differences in the thickness of each corneal position between CL types. Repeated-measures analyses of variance (Re-ANOVAs with a Bonferroni correction) with post hoc comparisons were used to detect differences in corneal thickness attributable to each type of lens in each patient's measurements and each corneal location for each scheduled visit. A *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Re-ANOVAs were used to detect differences in corneal swelling, measured with Orbscan pachymetry, between the center and periphery (superior, inferior, nasal, and temporal) and the corneal swelling attributable to each type of lens. A *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

No subjects had significant biomicroscopic signs (grade > 1, Efron grading scales) of CL complications (corneal staining, limbal injection, striae, folds, or other). Two subjects left the study: one left because of front surface deposits (lotrafilcon A lens) and the other lost a CL (etafilcon A lens).

Central, superior, inferior, nasal, and temporal corneal thickness measurements are summarized in Table 1. After 1 week of EW, difference in corneal thickness between the lenses was statistically significant (*P* < 0.05 with paired *t* test and Re-ANOVA with Bonferroni correction) in all corneal positions.

Etafilcon A CLs caused greater corneal swelling than lotrafilcon A CLs in all corneal positions (4.98% ± 3.07%, 6.62% ± 8.39%, 5.24% ± 5.54%, 3.41% ± 3.14%, and 4.46% ± 3.32% versus 1.67% ± 2.22%; 2.04% ± 3.25%, 1.38% ± 1.74%, 1.50% ± 2.00%, and 1.27% ± 1.47% in central, superior, inferior, nasal, and temporal corneal location, respectively). All differences in central and peripheral corneal swelling induced between the 2 CL types were statistically significant (*P* < 0.05, paired *t* test and Re-ANOVA with Bonferroni correction). Figure 1 summarizes corneal swelling differences. A Re-ANOVA was carried out to compare central with peripheral swelling in each CL group. No significant differences were found with lotrafilcon A (*P* = 0.901) and etafilcon A (*P* = 0.158).

DISCUSSION

The precision and repeatability of optical and ultrasound pachymeters, slit-scanning topography (Orbscan), and other techniques have been previously determined for central corneal thickness in healthy subjects,^{11,12,17,18} corneal refractive surgery procedures,^{19,20} and CL wearers to measure corneal swelling induced by CL hypoxia.^{15,21-23}

Corneal swelling induced by etafilcon A lenses was greater (*P* < 0.05, paired *t* test and Re-ANOVA with Bonferroni correction) than that induced by lotrafilcon A^{15,24} in all corneal locations (Fig. 1) because the degree of CL-induced hypoxia is directly related to CL oxygen transmissibility. Hypoxia is considered to be the primary cause of corneal swelling in CL wearers.^{25,26} Therefore, CL with low Dk could induce greater

TABLE 1. Thickness of the Cornea (Mean \pm SD) Before and After CL EW

Variable	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5		Re-ANOVA‡
					CL In*	CL Out†	
Central cornea (μm)							
Lotrafilcon A	574 \pm 43	577 \pm 44	577 \pm 45	587 \pm 45	593 \pm 46	586 \pm 43	0.001
Etafilcon A	573 \pm 49	573 \pm 51	574 \pm 52	597 \pm 56	613 \pm 56	605 \pm 55	<0.001
<i>P</i> §	0.693	0.265	0.476	0.095	0.009	0.011	
Superior cornea (μm)							
Lotrafilcon A	682 \pm 44	690 \pm 44	691 \pm 42	706 \pm 44	703 \pm 44	699 \pm 44	0.091
Etafilcon A	681 \pm 42	689 \pm 45	688 \pm 44	715 \pm 50	717 \pm 52	711 \pm 44	0.001
<i>P</i> §	0.855	0.764	0.231	0.097	0.071	0.004	
Inferior cornea (μm)							
Lotrafilcon A	660 \pm 34	657 \pm 41	658 \pm 35	671 \pm 43	687 \pm 35	673 \pm 30	0.143
Etafilcon A	658 \pm 41	662 \pm 48	658 \pm 43	685 \pm 47	703 \pm 51	697 \pm 49	0.001
<i>P</i> §	0.548	0.130	0.864	0.038	0.025	0.004	
Nasal cornea (μm)							
Lotrafilcon A	690 \pm 46	694 \pm 48	688 \pm 50	729 \pm 48	734 \pm 48	701 \pm 46	0.146
Etafilcon A	689 \pm 48	690 \pm 49	694 \pm 49	733 \pm 50	746 \pm 52	719 \pm 55	<0.001
<i>P</i> §	0.940	0.246	0.091	0.586	0.002	0.024	
Temporal cornea (μm)							
Lotrafilcon A	640 \pm 41	642 \pm 44	640 \pm 42	675 \pm 48	679 \pm 47	650 \pm 38	0.149
Etafilcon A	638 \pm 47	638 \pm 51	641 \pm 48	680 \pm 58	691 \pm 57	672 \pm 52	<0.001
<i>P</i> §	0.731	0.346	0.908	0.533	0.097	0.005	

CLs were fitted during visit 3.

*Measurements taken before CL removal.

†Measurements taken immediately after CL removal.

‡Re-ANOVA with Bonferroni correction.

§Student paired *t* test.

corneal swelling percentage, and thus, the pachymetry measurements should be greater. These results suggest that Orbscan pachymetry could be useful for studying peripheral corneal swelling in CL EW.^{1,14,15}

Results of previous studies suggest that central corneal swelling is greater than peripheral corneal swelling, although these studies were done in nonclinical situations (eye closure)^{1,5,6} and/or with low-Dk lenses not approved for EW (such as HEMA or PMMA lenses).^{1,4} Peripheral corneal swelling in EW with approved CLs (etafilcon A or lotrafilcon A CLs) was not reported previously.

We did not find differences between central and peripheral corneal swelling (Re-ANOVA $P > 0.05$). Moheci et al studied corneal swelling in response to low-Dk CL wear (HEMA and PMMA lenses) and 3 hours of eye closure with Orbscan pachymetry and found a 15.1% swelling of the central cornea with HEMA lenses and 12.6% swelling with PMMA lenses, each with a gradual decrease toward the periphery. They concluded that the reduced swelling in the periphery may be due to physical clamping of the cornea by the sclera in the limbal area.^{1,5} Other authors have suggested that regional and anatomical differences in the properties of the peripheral cornea,^{4,5,27} different lens transmissibility in the CL periphery (CL power), the effect of the tear exchange under the lens, or the change in the distribution of oxygen in the corneal epithelium^{5,6} explain these differences. We found less corneal swelling percentage with etafilcon A lenses (central swelling

of 4.98%) than previously reported because we compared corneal thickness between 4 PM and 8 PM to ensure that corneal edema induced overnight had dissipated and that differences were related mainly to CL wear. We did not occlude any eye because we wanted to make the measurements in the conditions most similar to the normal use of the lenses and to ensure that corneal edema induced overnight had dissipated. These differences suggest that peripheral corneas should have different responses to low versus moderate corneal hypoxia. However, further investigation of this observation is required.

The most important finding from our study was the determination of peripheral corneal swelling in the same subject with a different-Dk CL in each eye under the conditions most similar to the normal EW. This contralateral study design permitted us to determine the differences in corneal response to CLs related to hypoxia.¹⁵ Fonn et al²⁴ described a possible sympathetic swelling effect of the contralateral eye. This effect can explain corneal swelling in eyes with the lotrafilcon A CL, or it is possible that the permeability of the CL has to be higher than 175 for zero lens-induced edema.²⁴

In conclusion, Orbscan pachymetry could be useful to study central and peripheral corneal swelling variations in CL EW. Corneal swelling induced by etafilcon A lenses was greater than that induced by lotrafilcon A, independent of corneal location. Both (peripheral and central corneal swelling) had the same trend after 1 week of EW.

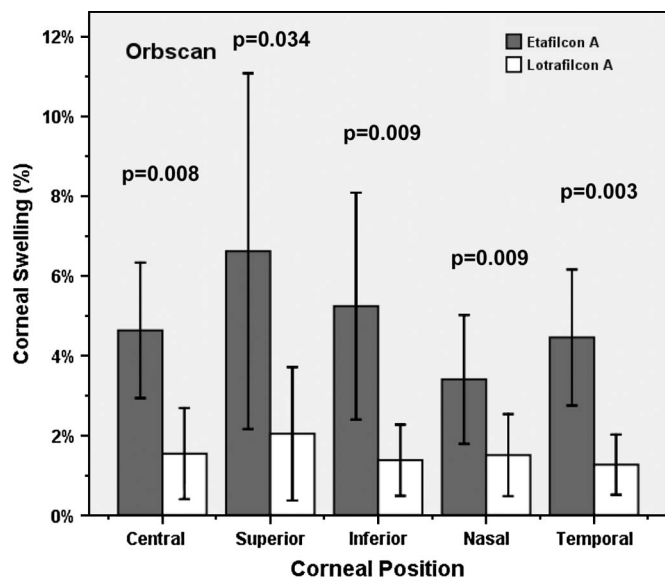


FIGURE 1. Corneal swelling percentages with lotrafilcon A and etafilcon A CL induced by 1 week of EW measured after CL removal in central and 4 peripheral corneal locations (superior, inferior, nasal, and temporal). Student paired *t* test to etafilcon A versus lotrafilcon A is represented for each corneal location. All differences between CL in all corneal areas were statistically significant ($P < 0.05$, paired *t* test). Re-ANOVA showed that the differences were statistically significant between CLs ($P = 0.002$), but there were no significant differences with corneal position ($P = 0.366$) or their interaction ($P = 0.380$). Differences between central and peripheral corneal swelling were not significant in etafilcon A (Re-ANOVA $P = 0.158$) or lotrafilcon A (Re-ANOVA $P = 0.901$).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Ruben Cuadrado and Itziar Fernandez (IOBA-Eye Institute, University of Valladolid) for their help throughout this project.

REFERENCES

- Moheci A, Fonn D, Simpson T, et al. Contact lens-induced corneal swelling and surface changes measured with the Orbscan II corneal topographer. *Optom Vis Sci.* 2004;81:189–193.
- Graham A, Fusaro R, Polse K, et al. Predicting extended wear complications from overnight corneal swelling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:3150–3157.
- Sanders TL, Polse KA, Sarver MD, et al. Central and peripheral corneal swelling accompanying the wearing of Bausch and Lomb SOFLENS contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt.* 1975;52:393–397.
- Holden B, McNally JJ, Mertz G, et al. Topographical corneal oedema. *Acta Ophthalmol.* 1985;63:684–691.
- Bonanno JA, Polse KA. Central and peripheral corneal swelling accompanying soft lens extended wear. *Am J Optom Physiol Opt.* 1985;62:74–81.
- Bonanno JA, Polse KA, Goldmann M. Effect of soft lens power on peripheral corneal edema. *Am J Optom Physiol Opt.* 1986;63:520–526.
- Wheeler NC, Morantes CM, Kristensen RM, et al. Reliability coefficients of three corneal pachymeters. *Am J Ophthalmol.* 1992;113:645–651.
- Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, et al. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci.* 2005;82:892–899.
- Buehl W, Stojanac D, Sacu S, et al. Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:7–12.
- Javaloy J, Vidal MT, Villada JR, et al. Comparison of four corneal pachymetry techniques in corneal refractive surgery. *J Refract Surg.* 2004;20:29–34.
- McLaren JW, Nau CB, Erie JC, et al. Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:1011–1020.
- Gonzalez-Mejome JM, Cerviño A, Yebra-Pimentel E, et al. Central and peripheral corneal thickness measurement with Orbscan II and topographical ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:125–132.
- Doughty MJ, Jones S. An assessment of regional differences in corneal thickness in normal human eyes, using the Orbscan II or ultrasound pachymetry. *Optometry.* 2007;78:181–190.
- Lattimore M, Kaupp S, Schallhorn S, et al. Orbscan pachymetry. Implications of a repeated measures and diurnal variations analysis. *Ophthalmology.* 1999;106:977–981.
- Martin R, de Juan V, Rodriguez G, et al. Measurement of corneal swelling variations without removal contact lens in extended wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3043–3050.
- Fishman G, Pons ME, Seedor JA, et al. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:707–711.
- Muscat S, McKay N, Parks S, et al. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1791–1795.
- Wong AC, Wong CC, Yuen NS, et al. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye.* 2002;16:715–721.
- Fakir MA, Artola A, Belda JJ, et al. Comparison of corneal pachymetry using ultrasound and Orbscan II. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:248–252.
- Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, et al. Corneal optical coherence tomography before and immediately after excimer laser photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:693–699.
- Wang J, Fonn D, Simpson TL. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after hydrogel and PMMA contact lens wear with eye closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1070–1074.
- Wang J, Fonn D, Simpson TL, et al. Relation between optical coherence tomography and optical pachymetry measurements of corneal swelling induced by hypoxia. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:93–98.
- Pall B, Barr JT, Szczotka LB, et al. Corneal thickness results in the Menicon Z 30-day continuous wear and ACUVUE 7-day extended-wear contact lens clinical trial. *Eye Contact Lens.* 2003;29:10–13.
- Fonn D, Toit R, Simpson TL, et al. Sympathetic swelling response of the control eye to soft lenses in the other eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:3116–3121.
- Weissman BA, Blaze PA, Ingles S, et al. Open-eye corneal swelling secondary to hydrogel contact lens wear. *Am J Optom Physiol Opt.* 1988;65:272–276.
- Holden BA, Mertz G. Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25:1161–1167.
- Edelhauser HF. The balance between corneal transparency and edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:1755–1767.

ANEXO V.- Artículo 3

R Martin, V de Juan, G Rodriguez, Fonseca S, Martin S. Contact lens-induced corneal peripheral swelling: Orbscan repeatability. *Optom Vis Sci.* 2009;86:340-9 (Índice de impacto 1,638)

ORIGINAL ARTICLE

Contact Lens-Induced Corneal Peripheral Swelling: Orbscan Repeatability

Raul Martin*, Victoria de Juan*, Guadalupe Rodriguez*, Soraya Fonseca*,
and Sofia Martin*

ABSTRACT

Purpose. To compare the repeatability and agreement of corneal thickness measurements using central and peripheral ultrasound and Orbscan pachymetry to detect contact lens (CL)-induced corneal swelling after extended wear (EW).

Methods. Corneal thickness was measured in five corneal locations (central, superior, inferior, nasal, and temporal) with ultrasound and Orbscan pachymetry 1 week before CL wear commenced and after 1 week of EW. High oxygen permeability (lotrafilcon A) and low oxygen permeability (etafilcon A) CL were randomly fitted for EW in the right and left eyes of 20 subjects with normal ocular health to induce different amount of corneal swelling.

Results. Poor repeatability and poor agreement in peripheral ultrasound and Orbscan pachymetry was found between corneas with and without corneal swelling. Ultrasound coefficients of repeatability (central, superior, inferior, nasal, and temporal) in corneas without (0.95, 2.1, 3.2, 3.9, and 3.8%) and with (0.91, 1.89, 2.45, 2.66, and 2.26%) corneal swelling were higher than Orbscan coefficients of repeatability without (0.74, 1.67, 1.29, 1.11, and 1.11%) and with (0.74, 1.47, 1.28, 1.78, and 1.23%) corneal swelling. Lotrafilcon A induced significantly less corneal swelling in all five corneal locations compared with etafilcon A. Peripheral corneal swelling differences between lens types were significant only with Orbscan measurements ($p < 0.05$, Paired t-test and re-analysis of variance).

Conclusions. The assessment of corneal thickness shows higher repeatability using Orbscan pachymetry than using ultrasound to measure corneas with and without corneal swelling and could be useful to study central and peripheral corneal swelling variations in CL EW.

(Optom Vis Sci 2009;86:340-349)

Key Words: Orbscan pachymetry, central and peripheral corneal swelling, hydrogel contact lenses, extended wear

Techniques for measuring corneal thickness include optical pachymetry (Haag-Streit pachymetry), ultrasound pachymetry, confocal microscopy, ultrasound biomicroscopy, optical scanning slit analysis (Orbscan, Bausch & Lomb, Inc., Rochester, NY), and optical coherence tomography with well-correlated measurements of central corneal thickness.¹⁻⁷ However, recent comparisons have focused only on central corneal thickness, and there is relatively little information concerning peripheral corneal differences measured by modern pachymeters such as ultrasound and Orbscan.⁸⁻¹⁰ Hypoxia is the primary cause of corneal swelling in contact lens (CL) wearers.^{11,12} Therefore, CL with low oxygen permeability (Dk) should induce greater corneal swelling as determined by pachymetry.

The purpose of this study was to compare the repeatability and agreement of central and peripheral corneal thickness measurements using ultrasound and Orbscan pachymetry after extended wear (EW) of high (lotrafilcon A) and low (etafilcon A) Dk CL.

MATERIALS AND METHODS

The study design has been described previously¹³ and was a 2 weeks, prospective, double masked, randomized, controlled trial.

Subjects

Twenty subjects were enrolled in the study (14 women, six men). The mean age was 20.3 ± 2.2 years (range 18 to 25). The spherical equivalent refractive error ranged from +2.00 to -4.75 diopters (D) (-1.60 ± 1.75 D) and none of the patients exhibited anisometropia >1.00 D. Eleven subjects were previous CL wearers

*OD

IOBA-Eye Institute (RM, VJ, GR, SF, SM) and Department of Physics TAO (RM, VJ, GR) School of Optometry, University of Valladolid, Valladolid, Spain.

TABLE 1.
Nominal parameters for CL

Lens type	Base curve	Lens diameter	Central thickness ^a	Water content	Dk	Power (D)
Lotrafilcon A	8.60 mm	13.80 mm	0.080 mm	24%	175	+2.00 to -4.75
Etafilcon A	8.40–8.80 mm	14.00 mm	0.084 mm	58%	33	+2.00 to -4.75

^aCentral thickness quoted at -3.00 D.

[two used rigid gas permeable (RGP) and nine used soft CL]. Subjects were excluded if they had active ocular-surface disease, such as significant dry eye, papillary conjunctivitis, corneal opacities, current medication that could affect ocular physiology, and astigmatism (>2.00 D), or who had previously worn EW lenses. Subjects had vision correctable to 20/20 in each eye. Informed consent was obtained from each subject after approval was granted by the Human Sciences Ethics Committee of the University of Valladolid. All subjects were treated in accordance with the Declaration of Helsinki.

Lenses

Subjects were randomly assigned to 1 week of EW with a high-Dk CL material (lotrafilcon A, Focus Night & Day, CIBA Vision; Dk = 175) on one eye, and a low-Dk CL material (etafilcon A, Acuvue 2, Johnson & Johnson Vision Care; Dk = 33) on the other eye. The differences in Dk of these lenses produced varying levels of hypoxia and thus various degrees of corneal swelling.¹³ The characteristics of the lenses are listed in Table 1. Lotrafilcon A is a silicone hydrogel CL that has been approved for up to 30 nights of continuous wear. Etafilcon A is a hydrogel lens with much lower Dk and has been approved for up to six nights of overnight wear.

An independent investigator generated the randomization schedule. Each subject simultaneously wore both lenses under investigation, in a contralateral eye fashion.

Instrumentation

Corneal thickness was measured with Orbscan II (Bausch & Lomb, Rochester, NY, version 3.12) and an ultrasound pachymeter (Sonogage, Sonogage Inc., Cleveland, OH; calibrated by the manufacturer). Ultrasound always was performed after Orbscan to avoid corneal changes resulting from contact with the probe or topical anesthesia.

Orbscan was performed at three consecutive times on each cornea during each visit. The procedure involving Orbscan has previously been described.^{13–15} To determine the thickness of the cornea, Orbscan uses an algorithm that involves multiplying the corneal thickness by an acoustic factor of 0.92. Corneal thickness was measured in five different corneal locations: at the center, superior, inferior, nasal, and temporal (2.5 mm from the closest limbus) corneal positions. The mean of three measurements of each corneal position was used as the final value. The same experimenter and masked operator took all Orbscan measurements during all visits.

Ultrasound measurements were obtained 1 week before the fitting of the CL and during the last visit immediately after CL removal. Five measurements of each different corneal position,

central, superior, inferior, nasal, and temporal (2.5 mm from the closest limbus) were obtained. The cornea was anesthetized with a drop of proparacaine hydrochloride (0.5%). The probe was applied perpendicular to the corneal surface for each measurement at the apex for the central measurement, and approximately 2.5 mm from the closest limbus for the peripheral measurements (standard clinical conditions). The same experimenter and masked operator performed ultrasound pachymetry for all visits. The mean of five measurements of each corneal area was used as the final value.

Procedures

For the study, five visits were scheduled over 2 weeks. During the initial visit (day 0), participants were screened according to the inclusion and exclusion criteria. The procedures governing the study were explained, and informed consent was obtained. Best corrected visual acuity, keratometry, and biomicroscopic and baseline pachymetry with the ultrasound pachymeter and Orbscan were conducted.

During the second visit (on day 3) and the third visit (on day 7), corneal pachymetry was performed with Orbscan. During the third visit, after corneal pachymetry was obtained, both high- and low-Dk CL were fitted randomly in a contralateral eye design. An independent investigator fitted the lenses. Another independent investigator checked the fit of each lens and examined the postlens tear film to ensure that no debris was present.

During the fourth visit (on day 10, after 3 days with the CL *in situ*), Orbscan pachymetry was performed without CL removal. During the fifth visit (day 14, after 7 days with the CL *in situ*), Orbscan pachymetry measurements were taken before and after CL removal. Ultrasound pachymetry (without CL) was performed immediately after the Orbscan procedures in central and peripheral corneal locations. On the third, fourth, and fifth visits, an independent investigator evaluated the lenses and ocular health. To ensure that corneal edema induced by overnight wear had dissipated, all visits related to the study took place between 4 p.m. and 8 p.m., which is the time of the day when the eye is most physiologically stable.⁸

Data Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) statistical package for Windows. The Orbscan measurements of central and peripheral cornea (superior, inferior, nasal, and temporal locations) were compared with the measurements by ultrasound pachymetry before and after the subject used CL. The relationships between Orbscan and ultrasound pachymetry were evaluated by the Pearson correlation method. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

The degree of agreement between Orbscan and ultrasound pachymetry in all corneal locations (before and after EW) was evaluated using Bland-Altman analysis.¹⁶ The differences between the two measurement techniques were plotted against the averages of the two techniques. Limits of agreement were calculated (mean \pm two standard deviations).

The repeatability of Orbscan and ultrasound pachymetry was evaluated at the first and last visits. Repeatability is the condition in which independent test results are obtained by the same method on identical test items in the same laboratory by the same operator using the same equipment, with the shortest time lapse possible between successive sets of readings.¹⁶ We investigated repeatability by obtaining three Orbscan and ultrasound measurements. The coefficient of repeatability was defined as suggested by Bland-Altman.¹⁶

A paired t-test was used during each visit to detect differences in the thickness of each corneal position between CL types. Repeated-measures analyses of variance with *post hoc* comparisons (Re-analysis of variance [ANOVA] with a Bonferroni correction) were used to detect differences in corneal thickness attributable to each type of lens in each patient's measurements in each scheduled visit and to detect differences between each corneal location. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

No subjects had significant biomicroscopic signs (grade >1 , Efron grading scale) of CL complications (corneal staining, limbal injection, striae, folds, or other). Two subjects exited the study before its completion: one due to front surface deposits (lotrafilcon A) and the other due to a lost lens (etafilcon A).

Repeatability of Orbscan and Ultrasound Pachymetry

Orbscan showed higher repeatability than ultrasound pachymetry (Table 2) in corneas without (visit 1) and with (visit 5) swelling. Orbscan repeatability was similar in corneas with and without swelling.

TABLE 2.

Orbscan and ultrasound pachymetry coefficients of repeatability of the central, superior, inferior, nasal and temporal corneal thickness measurement in visit 1 (without swelling) and visit 5 (with swelling)

	Ultrasonic (%)		Orbscan (%)	
	Visit 1	Visit 5	Visit 1	Visit 5
Central CT	0.95	0.91	0.74	0.74
Superior CT	2.31	1.89	1.67	1.47
Inferior CT	3.52	2.45	1.29	1.28
Nasal CT	3.09	2.66	1.11	1.78
Temporal CT	3.38	2.26	1.11	1.23

CT, Corneal thickness.

Agreement Between Orbscan and Ultrasound Pachymetry (Central and Peripheral Cornea)

Measurements of corneal thickness in all corneal positions before CL wear are summarized in Fig. 1 and after CL wear in Fig. 2 (Bland-Altman plot analysis). Table 3 summarizes agreement between Orbscan and ultrasound pachymetry before and after CL wear.

The 95% limit of agreement (mean \pm 2 SD) was 8.6 to -48.3 μm in the central cornea; 80.4 to 111.0 μm in superior; 102.9 to -28.5 μm in inferior; 67.5 to -103.5 μm in nasal; and 163.4 to -59.4 μm in the temporal location before CL wear. After CL wear, the 95% limit of agreement was 2.6 to -66.3 μm in the central cornea; 36.3 to -82.7 μm in superior; 97.8 to -41.2 μm in inferior; 71.1 to -105.1 μm in nasal; and 19.9 to -54.1 μm in the temporal cornea.

Agreement between Orbscan and ultrasound pachymetry was worse for measurements taken at peripheral corneal locations than in those obtained centrally. The magnitude of these differences was not constant across the peripheral cornea. Similar differences were found both before and after CL wear.

Corneal thickness measurements are listed in Tables 4 to 8 for central, superior, inferior, nasal, and temporal pachymetry, respectively. After 1 week of EW, the only statistically significant difference in corneal thickness between CL was in the central measurement when ultrasound pachymetry was used ($p < 0.05$ with paired t-test and Re-ANOVA with Bonferroni correction). However, when Orbscan pachymetry was used, differences between the lenses were statistically significant ($p < 0.05$ with paired t-test and Re-ANOVA with Bonferroni correction) in all corneal positions after 1 week of EW.

Corneal Swelling

Etafilcon A CL induced greater corneal swelling than lotrafilcon A CL, as measured by ultrasound pachymetry and Orbscan after 1 week of EW. Table 9 shows corneal swelling with lotrafilcon A and etafilcon A CL in all corneal positions. All differences in central and peripheral corneal swelling induced between the two CL types were statistically significant when Orbscan pachymetry was used ($p < 0.05$ paired t-test and Re-ANOVA with Bonferroni correction). Fig. 3 summarizes these corneal swelling differences.

DISCUSSION

The precision and repeatability of optical and ultrasound pachymeters, slit-scanning topography (Orbscan), and other techniques have been previously determined for central corneal thickness in healthy subjects,^{7,17,18} corneal refractive surgery procedures,^{19,20} and CL wearers to measure central corneal swelling induced by CL hypoxia.^{13,21-23}

However, the most recent comparisons have focused only on central corneal thickness so there is relatively little information about peripheral corneal differences measured by modern pachymeters such as ultrasound and Orbscan.⁸⁻¹⁰

We found lower repeatability for the ultrasound than the Orbscan device and poorer agreement between ultrasound peripheral measurements and Orbscan peripheral pachymetry in both the

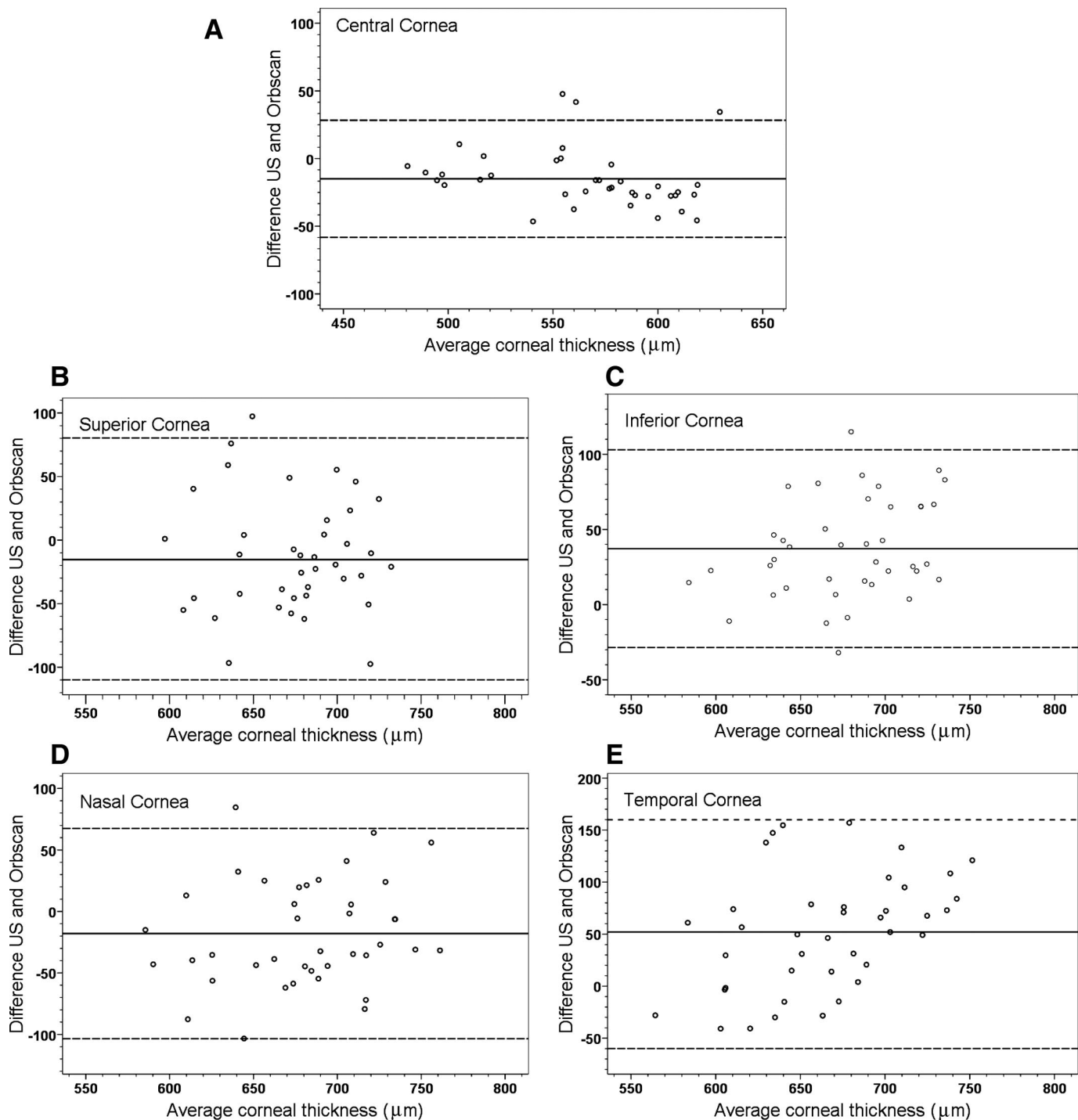


FIGURE 1. Bland-Altman plot comparing the corneal thickness measured by Orbscan and ultrasound pachymetry in all corneal areas (first visit). A, Bland-Altman plot to the central corneal thickness. (B) Bland-Altman plot to the superior corneal thickness. (C) Bland-Altman plot to the inferior corneal thickness. (D) Bland-Altman plot to the nasal corneal thickness. (E) Bland-Altman plot to the temporal corneal thickness.

first visit (corneas without swelling) and the last scheduled visit after 1 week of EW (corneas with swelling) (Table 2, Figs. 1 and 2). These results are in agreement with previous studies.^{8,9,24} For example, Doughty and Jonascheit⁹ and Jonascheit and Doughty¹⁰ compared Orbscan with ultrasound central, mid periphery (2.50 to 2.75 mm from the center), and peripheral locations (4.0 to 4.5 mm from the center) in a nasal to temporal corneal profile in healthy subjects (no CL wearers) and reported differences from

148 μm (temporal cornea) to 87 μm (nasal cornea). We found smaller differences between ultrasound and Orbscan than those reported by Doughty and Jonascheit⁹ and Jonascheit and Doughty¹⁰ (from 15 μm (superior cornea) to 52 μm (temporal corneal) on the first visit). González-Méjome et al.⁸ compared the superior to inferior corneal profile in 24 healthy subjects (no CL wearers) and they reported differences similar to our results, i.e., from 21 μm (inferior corneal) to 40 μm (superior cornea).

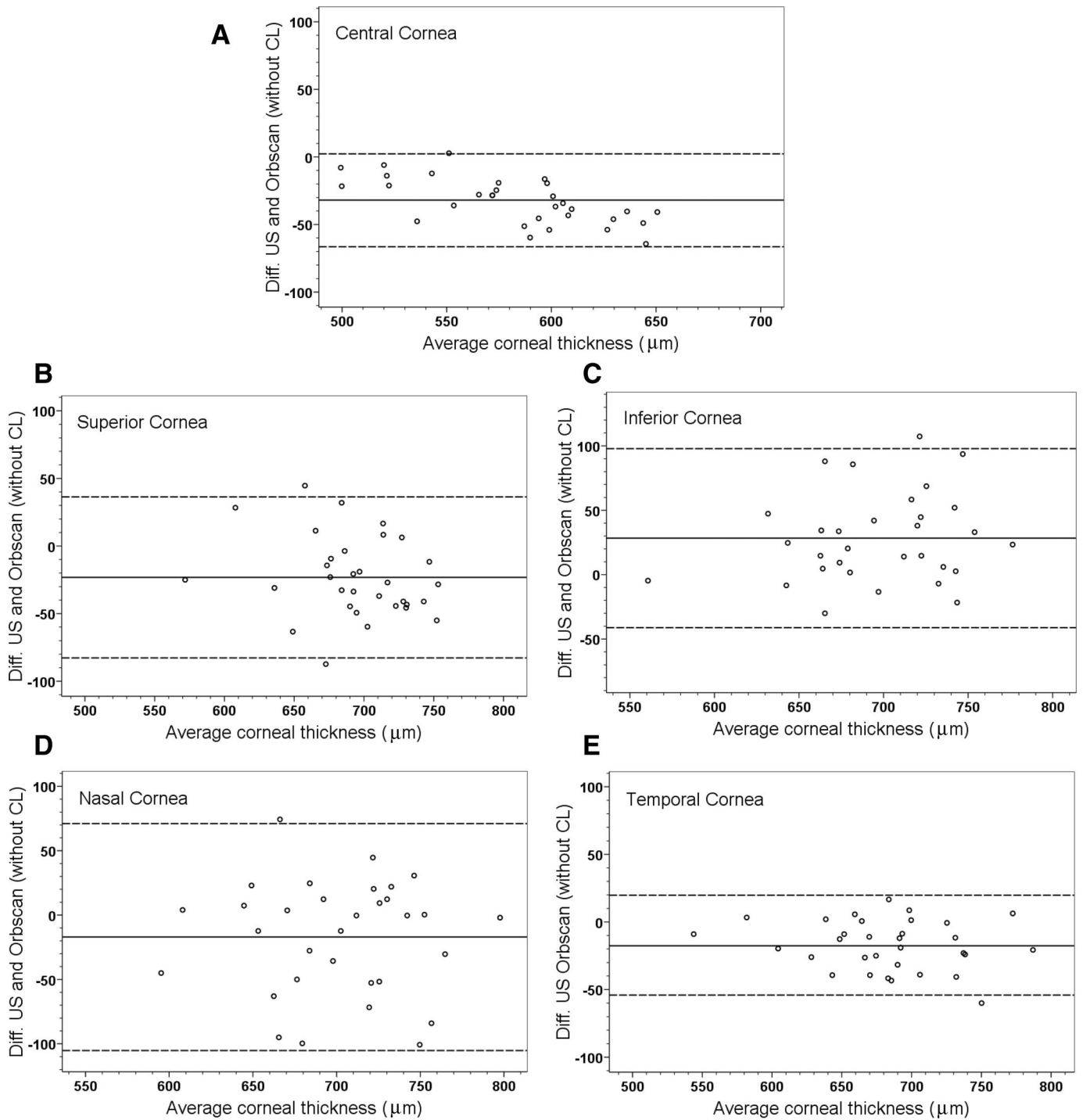


FIGURE 2. Bland-Altman plot comparing the corneal thickness measured by Orbscan and ultrasound pachymetry in all corneal areas after 1 week of EW (visit 5, after CL removal). A, Bland-Altman plot to the central corneal thickness. (B) Bland-Altman plot to the superior corneal thickness. (C) Bland-Altman plot to the inferior corneal thickness. (D) Bland-Altman plot to the nasal corneal thickness. (E) Bland-Altman plot to the temporal corneal thickness.

The main differences between our study and previous studies is that we compare Orbscan and ultrasound peripheral pachymetry in horizontal and vertical corneal profiles (center and four peripheral locations, 2.5 mm from the closest limbus) in corneas without swelling (visit 1) and corneas with different degrees of swelling (after 1 week of CL EW).

A definitive reason for the discrepancy between corneal thicknesses measured with Orbscan has not been found.^{9,10,25} How-

ever, the following different hypotheses have been proposed: the thickness of the tear film, changes in the stromal refractive index, different degrees of corneal hydration, change in corneal shape, corneal density, and corneal structure, different corneal locations of the ultrasound probe, misalignment of the probe or the Orbscan, the optical acquisition process of the Orbscan, and others.^{8-10,26-29}

The corneal swelling percentage in central and peripheral corneal locations was determined (Table 9) for each CL. Differences

TABLE 3.

Agreement between Orbscan and ultrasound pachymetry before and after CL wear

	Mean \pm SD (95% IC) (μm)	LoA (μm)	Pearson CC
Before CL wear			
Central cornea	-19.8 ± 14.2 (-24.7 to -14.9)	8.6 to -48.3	0.788 ($p < 0.001$)
Superior cornea	-15.3 ± 47.9 (-30.6 to -0.0)	80.4 to -111.1	0.371 ($p = 0.019$)
Inferior cornea	37.2 ± 32.9 (26.7 to 47.7)	102.9 to -28.5	0.715 ($p < 0.001$)
Nasal cornea	-18.0 ± 42.8 (-31.7 to -4.3)	67.5 to -103.5	0.641 ($p < 0.001$)
Temporal cornea	52.0 ± 55.7 (34.2 to 69.8)	163.4 to -59.4	0.515 ($p = 0.001$)
After CL wear			
Central cornea	-31.9 ± 17.2 (-25.7 to -38.1)	2.6 to -66.3	0.970 ($p < 0.001$)
Superior cornea	-23.2 ± 29.8 (-33.9 to -12.5)	36.3 to -82.7	0.772 ($p < 0.001$)
Inferior cornea	28.3 ± 34.7 (15.6 to 41.1)	97.8 to -41.2	0.747 ($p < 0.001$)
Nasal cornea	-17.0 ± 44.0 (-32.9 to -1.2)	71.1 to -105.1	0.623 ($p < 0.001$)
Temporal cornea	-17.1 ± 18.5 (-10.7 to -23.6)	19.9 to -54.1	0.713 ($p < 0.001$)

LoA, limits of agreement (mean \pm 2 SD); SD, standard deviation; IC, interval of confidence; Pearson CC, Pearson correlation coefficient.

TABLE 4.

 Summary of measurements of the thickness of the central cornea (mean \pm SD) with ultrasound pachymetry and Orbscan before and after CL EW, with and without CL removal. CL were fitted during visit 3

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5		Re-ANOVA ^c
					CL in ^a	CL out ^b	
Ultrasonic (μm)							
Lotrafilcon A	553 ± 37	—	—	—	—	551 ± 36	0.075
Etafilcon A	557 ± 47	—	—	—	—	567 ± 47	0.032
p^d	0.400	—	—	—	—	0.020	
Orbscan (μm)							
Lotrafilcon A	574 ± 43	577 ± 44	577 ± 45	587 ± 45	593 ± 46	586 ± 43	0.001
Etafilcon A	573 ± 49	573 ± 51	574 ± 52	597 ± 56	613 ± 56	605 ± 55	<0.001
p^d	0.693	0.265	0.476	0.095	0.009	0.011	

^aMeasurements taken without removing CL.

^bMeasurements taken immediately after CL removal.

^cRe-ANOVA with Bonferroni correction.

^dStudent paired t-test.

TABLE 5.

 Summary of measurements of the thickness of the superior cornea (mean \pm SD) with ultrasound pachymetry and Orbscan before and after CL EW, with and without CL removal. CL were fitted during visit 3

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5		Re-ANOVA ^c
					CL in ^a	CL out ^b	
Ultrasonic (μm)							
Lotrafilcon A	670 ± 35	—	—	—	—	685 ± 38	0.079
Etafilcon A	662 ± 50	—	—	—	—	675 ± 46	0.171
p^d	0.268	—	—	—	—	0.254	
Orbscan (μm)							
Lotrafilcon A	682 ± 44	690 ± 44	691 ± 42	706 ± 44	703 ± 44	699 ± 44	0.091
Etafilcon A	681 ± 42	689 ± 45	688 ± 44	715 ± 50	717 ± 52	711 ± 44	0.001
p^d	0.855	0.764	0.231	0.097	0.071	0.004	

^aMeasurements taken without removing CL.

^bMeasurements taken immediately after CL removal.

^cRe-ANOVA with Bonferroni correction.

^dStudent paired t-test.

TABLE 6.

Summary of measurements of the thickness of the inferior cornea (mean \pm SD) with ultrasound pachymetry and Orbscan before and after CL EW, with and without CL removal. CL were fitted during visit 3

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5		Re-ANOVA ^c
					CL in ^a	CL out ^b	
Ultrasonic (μm)							
Lotrafilcon A	698 \pm 44	—	—	—	—	706 \pm 49	0.325
Etafilcon A	695 \pm 50	—	—	—	—	711 \pm 55	0.200
p ^d	0.579	—	—	—	—	0.583	
Orbscan (μm)							
Lotrafilcon A	660 \pm 34	657 \pm 41	658 \pm 35	671 \pm 43	687 \pm 35	673 \pm 30	0.143
Etafilcon A	658 \pm 41	662 \pm 48	658 \pm 43	685 \pm 47	703 \pm 51	697 \pm 49	0.001
p ^d	0.548	0.130	0.864	0.038	0.025	0.004	

^aMeasurements taken without removing CL.

^bMeasurements taken immediately after CL removal.

^cRe-ANOVA with Bonferroni correction.

^dStudent paired t-test.

TABLE 7.

Summary of measurements of the thickness of the nasal cornea (mean \pm SD) with ultrasound pachymetry and Orbscan before and after CL EW, with and without CL removal. CL were fitted during visit 3

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5		Re-ANOVA ^c
					CL in ^a	CL out ^b	
Ultrasonic (μm)							
Lotrafilcon A	676 \pm 52	—	—	—	—	681 \pm 42	0.423
Etafilcon A	667 \pm 56	—	—	—	—	703 \pm 57	0.010
p ^d	0.452	—	—	—	—	0.165	
Orbscan (μm)							
Lotrafilcon A	690 \pm 46	694 \pm 48	688 \pm 50	729 \pm 48	734 \pm 48	701 \pm 46	0.146
Etafilcon A	689 \pm 48	690 \pm 49	694 \pm 49	733 \pm 50	746 \pm 52	719 \pm 55	<0.001
p ^d	0.940	0.246	0.091	0.586	0.002	0.024	

^aMeasurements taken without removing CL.

^bMeasurements taken immediately after CL removal.

^cRe-ANOVA with Bonferroni correction.

^dStudent paired t-test.

TABLE 8.

Summary of measurements of the thickness of the temporal cornea (mean \pm SD) with ultrasound pachymetry and Orbscan before and after CL EW, with and without CL removal. CL were fitted during visit 3

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5		Re-ANOVA ^c
					CL in ^a	CL out ^b	
Ultrasonic (μm)							
Lotrafilcon A	693 \pm 64	—	—	—	—	708 \pm 58	0.623
Etafilcon A	689 \pm 66	—	—	—	—	701 \pm 67	0.184
p ^d	0.872	—	—	—	—	0.671	
Orbscan (μm)							
Lotrafilcon A	640 \pm 41	642 \pm 44	640 \pm 42	675 \pm 48	679 \pm 47	650 \pm 38	0.149
Etafilcon A	638 \pm 47	638 \pm 51	641 \pm 48	680 \pm 58	691 \pm 57	672 \pm 52	<0.001
p ^d	0.731	0.346	0.908	0.533	0.097	0.005	

^aMeasurements taken without removing CL.

^bMeasurements taken immediately after CL removal.

^cRe-ANOVA with Bonferroni correction.

^dStudent paired t-test.

TABLE 9.

Corneal swelling induced by lotrafilcon A and etafilcon A CL after 1 week of EW measured with ultrasound and Orbscan pachymetry in the center and the periphery (superior, inferior, nasal, and temporal) of the cornea

% Corneal swelling	Lotraficon A (%)	Etafilcon A (%)	p ^a
Ultrasound			
Center	-0.89 ± 1.95	1.89 ± 3.20	0.003
Superior	2.34 ± 5.20	2.63 ± 7.36	0.840
Inferior	1.69 ± 6.55	2.91 ± 8.41	0.404
Nasal	1.90 ± 8.23	5.24 ± 5.54	0.079
Temporal	1.62 ± 9.76	3.18 ± 9.08	0.503
Orbscan			
Center	1.67 ± 2.22	4.98 ± 3.07	0.008
Superior	2.04 ± 3.25	6.62 ± 8.39	0.034
Inferior	1.38 ± 1.74	5.24 ± 5.54	0.009
Nasal	1.50 ± 2.00	3.41 ± 3.14	0.009
Temporal	1.27 ± 1.47	4.46 ± 3.32	0.003

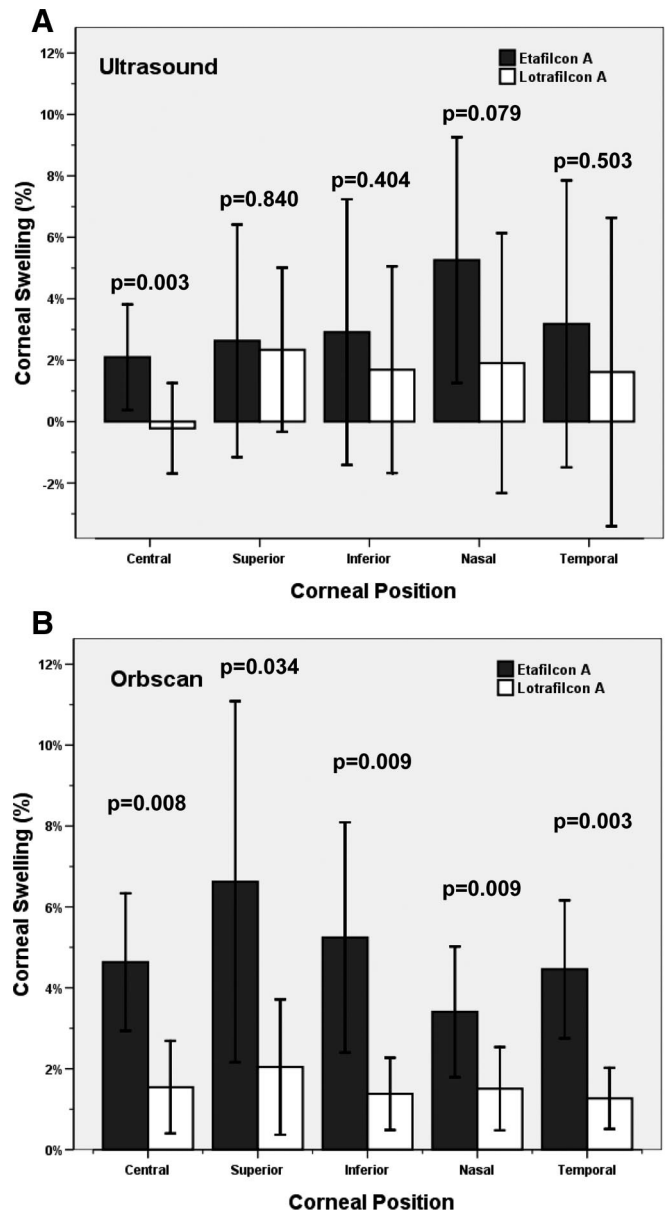
^aStudent paired t test.

were statistically significant in the central cornea ($p < 0.05$ paired t-test and Re-ANOVA with Bonferroni correction) with both ultrasound and Orbscan pachymetry, but in the periphery, differences were significant only with Orbscan pachymetry ($p < 0.05$ paired t-test and Re-ANOVA with Bonferroni correction). Etafilcon A induced more corneal swelling than lotrafilcon A because the degree of CL-induced hypoxia is directly related to CL oxygen transmissibility.^{11–13,30–33} Corneal swelling percentages measured with Orbscan showed statistically significant differences in all corneal locations between etafilcon A and lotrafilcon A lenses ($p < 0.05$ Re-ANOVA with Bonferroni correction) and supported our hypothesis, suggesting that Orbscan pachymetry could be useful for studying peripheral corneal swelling in CL EW. This is in agreement with previous results,^{13,14,30} which demonstrated that the Orbscan can be used in corneal research and in clinical settings to study CL-induced corneal swelling.

CLs-induced peripheral hypoxia is related to different CL complications, such as limbal hyperaemia,³³ and has been identified as one of the risk factors which facilitates the development of corneal vascularization or corneal pannus^{33,34} present in long-standing soft CL wearers.^{12,33,35}

Dumbleton et al.³⁶ reported significantly higher neovascularization with etafilcon A lenses vs. lotrafilcon A after 3 months of EW in a randomized, masked, and prospective study. They concluded that hypoxia (and not the mechanical effect) may be the main contributor to limbal redness and corneal vascularization because lotrafilcon A has a higher modulus of rigidity (and less neovascularization) than etafilcon A lenses.

Our results are in agreement with conclusions of Dumbleton et al. and confirm different peripheral corneal swelling between lotrafilcon A and etafilcon A lenses in EW. These differences (greater peripheral corneal swelling with etafilcon A lenses) could explain the greater neovascularization in etafilcon A CL wearers. Therefore, subjects with high refractive errors or those who present with low levels of neovascularization would likely benefit from fitting with high Dk lenses.³⁶


FIGURE 3.

Corneal swelling percentages with lotrafilcon A and etafilcon A CL induced by 1 week of EW measured after CL were removal in central and four peripheral corneal locations (superior, inferior, nasal and temporal). Student paired t-test to etafilcon A vs. lotrafilcon A is represented for each corneal location. A, Ultrasound pachymetry corneal swelling percentage. Only central swelling showed statistically significant differences ($p = 0.003$ paired t-test). (B) Orbscan pachymetry corneal swelling measurement. All differences between CL in all corneal areas were statistically significant ($p < 0.05$ paired t-test).

The most important finding from our study was the determination of peripheral corneal swelling in the same subject with a different Dk CL in each eye under the conditions most similar to normal EW. This contralateral study design permitted us to determine the differences in corneal response to CL related to hypoxia.¹³ Fonn et al.³² described a possible sympathetic swelling effect of the contralateral eye. This effect can explain corneal swelling in eyes with the lotrafilcon A CL, or it is possible that the oxygen transmissibility of the CL has to be higher than 175 for zero lens-induced edema.³²

CONCLUSIONS

We compared peripheral corneal thickness measured with ultrasound and Orbscan pachymetry to study the repeatability and degree of agreement in corneas with and without swelling induced by EW of CL. The assessment of corneal thickness shows higher repeatability using the Orbscan pachymetry than using an ultrasound method. The differences in CL Dk produced various levels of hypoxia and thus various degrees of corneal swelling. This difference in peripheral corneal swelling was detected only with Orbscan pachymetry. Therefore, Orbscan pachymetry could be useful to study central and peripheral corneal swelling variations in CL EW.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Ruben Cuadrado and Itziar Fernandez (IOBA Eye Institute, University of Valladolid) for their help throughout this project.

None of the authors have a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Received February 14, 2008; accepted October 14, 2008.

REFERENCES

1. Wheeler NC, Morantes CM, Kristensen RM, Pettit TH, Lee DA. Reliability coefficients of three corneal pachymeters. *Am J Ophthalmol* 1992;113:645–51.
2. Jalbert I, Stapleton F, Papas E, Sweeney DF, Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 2003;87:225–36.
3. Uçakhan Ö, Özkan M, Kanpolat A. Corneal thickness measurements in normal and keratoconic eyes: pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:970–7.
4. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci* 2005;82:892–9.
5. Buehl W, Stojanac D, Sacu S, Drexler W, Findl O. Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth. *Am J Ophthalmol* 2006;141:7–12.
6. Javaloy J, Vidal MT, Villada JR, Artola A, Alio JL. Comparison of four corneal pachymetry techniques in corneal refractive surgery. *J Refract Surg* 2004;20:29–34.
7. McLaren JW, Nau CB, Erie JC, Bourne WM. Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1011–20.
8. Gonzalez-Mejjome JM, Cervino A, Yebra-Pimentel E, Parafita MA. Central and peripheral corneal thickness measurement with Orbscan II and topographical ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:125–32.
9. Doughty MJ, Jonuscheit S. An assessment of regional differences in corneal thickness in normal human eyes, using the Orbscan II or ultrasound pachymetry. *Optometry* 2007;78:181–90.
10. Jonuscheit S, Doughty MJ. Regional repeatability measures of corneal thickness: Orbscan II and ultrasound. *Optom Vis Sci* 2007;84:52–8.
11. Weissman BA, Blaze PA, Ingles S, Wheeler N. Open-eye corneal swelling secondary to hydrogel contact lens wear. *Am J Optom Physiol Opt* 1988;65:272–6.
12. Holden BA, Mertz GW. Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:1161–7.
13. Martin R, de Juan V, Rodriguez G, Cuadrado R, Fernandez I. Measurement of corneal swelling variations without removal of the contact lens during extended wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3043–50.
14. Lattimore MR Jr, Kaupp S, Schallhorn S, Lewis R IV. Orbscan pachymetry: implications of a repeated measures and diurnal variation analysis. *Ophthalmology* 1999;106:977–81.
15. Fishman GR, Pons ME, Seedor JA, Liebmman JM, Ritch R. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:707–11.
16. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
17. Muscat S, McKay N, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1791–5.
18. Wong AC, Wong CC, Yuen NS, Hui SP. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye* 2002;16:715–21.
19. Fakhry MA, Artola A, Belda JI, Ayala MJ, Alio JL. Comparison of corneal pachymetry using ultrasound and Orbscan II. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:248–52.
20. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, Engelhardt R, Birngruber R, Laqua H. Corneal optical coherence tomography before and immediately after excimer laser photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2000;130:693–9.
21. Wang J, Fonn D, Simpson TL. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after hydrogel and PMMA contact lens wear with eye closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1070–4.
22. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Relation between optical coherence tomography and optical pachymetry measurements of corneal swelling induced by hypoxia. *Am J Ophthalmol* 2002;134:93–8.
23. Pall B, Barr JT, Szczotka LB, Mitchell GL, Gleason W. Corneal thickness results in the Menicon Z 30-day continuous wear and ACUVUE 7-day extended-wear contact lens clinical trial. *Eye Contact Lens* 2003;29:10–3.
24. Jonuscheit S, Doughty MJ, Button NF. On the use of Orbscan II to assess the peripheral corneal thickness in humans: a comparison with ultrasound pachymetry measures. *Ophthalm Physiol Opt* 2007;27:179–89.
25. Chakrabarti HS, Craig JP, Brahma A, Malik TY, McGhee CN. Comparison of corneal thickness measurements using ultrasound and Orbscan slit-scanning topography in normal and post-LASIK eyes. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1823–8.
26. Boscia F, La Tegola MG, Alessio G, Sborgia C. Accuracy of Orbscan optical pachymetry in corneas with haze. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:253–8.
27. Iskander NG, Anderson Penno E, Peters NT, Gimbel HV, Ferensowicz M. Accuracy of Orbscan pachymetry measurements and DHG ultrasound pachymetry in primary laser in situ keratomileusis and LASIK enhancement procedures. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:681–5.
28. 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;88:466–8.
29. Cheng AC, Rao SK, Tang E, Lam DS. Pachymetry assessment with Orbscan II in postoperative patients with myopic LASIK. *J Refract Surg* 2006;22:363–6.
30. Moezzi AM, Fonn D, Simpson TL, Sorbara L. Contact lens-induced corneal swelling and surface changes measured with the Orbscan II corneal topographer. *Optom Vis Sci* 2004;81:189–93.
31. Graham AD, Fusaro RE, Polse KA, Lin MC, Giasson CJ. Predicting extended wear complications from overnight corneal swelling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:3150–7.

32. Fonn D, du Toit R, Simpson TL, Vega JA, Situ P, Chalmers RL. Sympathetic swelling response of the control eye to soft lenses in the other eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3116–21.
33. Papas E. On the relationship between soft contact lens oxygen transmissibility and induced limbal hyperaemia. *Exp Eye Res* 1998;67:125–31.
34. Chan WK, Weissman BA. Corneal pannus associated with contact lens wear. *Am J Ophthalmol* 1996;121:540–6.
35. Martin R. Corneal conjunctivalisation in long-standing contact lens wearers. *Clin Exp Optom* 2007;90:26–30.
36. Dumbleton KA, Chalmers RL, Richter DB, Fonn D. Vascular response to extended wear of hydrogel lenses with high and low oxygen permeability. *Optom Vis Sci* 2001;78:147–51.

Raul Martin

*IOBA Eye Institute
Department of Physics TAO
School of Optometry
Camino del Cementerio s/n
E-47011 Valladolid
Spain
e-mail: raul@ioba.med.uva.es*