

VARIACIÓN DE LA PAQUIMETRÍA EPITELIAL Y ESTROMAL EN EL POSTOPERATORIO DE LA CIRUGÍA DE LA CATARATA MEDIANTE FACOEMULSIFICACIÓN

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

Lda. María Calabuig Goena

*Alumna del Máster de Investigación en Ciencias de la Visión
Médico Interno Residente de Oftalmología, Hospital Universitario Río Hortega,
Valladolid*

Tutor: Dr. Miguel J. Maldonado López

Equipo Investigador: Lda. Victoria Marqués Fernández

Lugar de realización: Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid



AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

D. MIGUEL JOSÉ MALDONADO LÓPEZ

en calidad de Tutor/es del estudiante

Dña. MARÍA CALABUIG GOENA

del Máster en: INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

Curso académico: 2011/12

AUTORIZA la presentación del Trabajo de Fin de Máster titulado: "VARIACIÓN DE LA PAQUIMETRÍA EPITELIAL Y ESTROMAR EN EL POSTOPERATORIO DE LA CIRUGÍA DE LA CATARATA MEDIANTE FACOEMULSIFICACIÓN "

para su exposición pública en la convocatoria de JULIO

(indicar julio o septiembre)

En Valladolid a 26 de junio de 2012

Vº Bº

Fdo.:

El/La Tutor/a

INDICE

I. Introducción.....Página 2

II. Objetivos.....Página 3

III. Hipótesis.....Página 4

IV. Material y métodos.....Página 4

V. Resultados.....Página 11

VI. Discusión.....Página 22

VII. Conclusión.....Página 27

VIII. Bibliografía.....Página 28

I. INTRODUCCIÓN

La evolución en la cirugía de catarata ha traído consigo un cambio de tendencias en las complicaciones derivadas de este procedimiento.¹ La técnica de la facoemulsificación se ha convertido en el método de elección en los últimos años. Con una incisión más pequeña, la intervención es más segura. Utiliza ultrasonidos para la extracción del cristalino.

El edema corneal es una de las complicaciones que puede aparecer en el postoperatorio inmediato ó tardío de la cirugía de catarata.² Es una complicación frecuente cuya incidencia varía según las series. Las mejoras introducidas en la técnica quirúrgica, diseño de la lente intraocular, instrumental quirúrgico o el uso de viscoelásticos, han contribuído a disminuir el daño endotelial corneal.³ Parece más frecuente en pacientes de mayor edad y depende no sólo de la función del endotelio sino también de la dureza de la catarata⁴, ya que una potencia excesiva durante la facoemulsificación, ó una cirugía prolongada ó complicada pueden favorecer su aparición.

Para valorar la paquimetría contamos con paquímetros ópticos, de no contacto, y ultrasónicos, que sí requieren contacto con la córnea.⁵ La paquimetría ultrasónica está considerada como el gold Standard.⁶ A partir del espesor corneal total se pueden obtener datos a cerca del epitelio y estroma.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una exploración de imagen no invasiva y de no contacto que nos proporciona imágenes transversales de alta resolución de retina, vítreo, nervio óptico y segmento anterior. La OCT utiliza ondas de luz, y genera imágenes transversales que ofrecen datos en dos dimensiones que pueden ser mostradas colores figurados o en escala de grises. La resolución de estas imágenes es entre 10 y 15 veces mayor que la biomicroscopía ultrasónica (BMU), pero la penetración en los tejidos es menor. En nuestro estudio hemos utilizado Cirrus- OCT (Carl Zeiss Meditec), dado que se sabe que el OCT de segmento anterior (OCT-SA) es un buen método para evaluar edema corneal de cualquier origen.⁷ En este aparato la medida de la córnea se realiza de manera manual mediante la manipulación de cursores.

La medida del espesor corneal mediante OCT-SA tiene múltiples aplicaciones en la cirugía de catarata, como la evaluación y estimación de la repercusión de la cirugía del cristalino sobre el endotelio corneal, la indicación de la cirugía en pacientes con alteraciones del endotelio o la valoración del grado de edema incisional.

La córnea posee cinco capas bien diferenciadas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio. El epitelio se distingue del estroma en el OCT por una banda de mayor reflectividad, aunque no es posible distinguir si la membrana de Bowman queda incluida en la banda que representa al epitelio o al estroma mediante Cirrus-OCT.⁸

En este estudio hemos empleado el Cirrus-OCT como instrumento de medición del epitelio corneal con el objetivo de cuantificar la repetibilidad intraobservador y reproducibilidad interobservador en pacientes controles y en pacientes operados de catarata mediante facoemulsificación tras un mes. Además hemos estudiado las variaciones del espesor epitelial y estromal en otro grupo de pacientes antes y después de la cirugía.

Como en todo análisis podemos encontrar dos tipos de error, el error aleatorio (no relacionado con otras variables y por tanto se considera que es debido al azar) y el error sistemático (el origen del error es reconocible).

Recientemente se han publicado dos trabajos en los que se evalúa la repetibilidad y reproducibilidad del Cirrus-OCT como paquímetro de no contacto frente al Lenstar LS 900.^{9, 10} Sin embargo, no hay trabajos publicados en los que se evalúe el OCT como instrumento de medición epitelial y estromal.

II. OBJETIVOS

El propósito de este estudio es evaluar la variación epitelial y estromal central y en las zonas de la imagen proporcionada por el OCT más cercanas al área perincisional y al área contraincisional en pacientes seguidos antes y después de la cirugía.

Para alcanzar este objetivo nos hemos propuesto conocer otros objetivos intermedios:

1. Determinar la repetibilidad (intraobservador) en la medida del espesor epitelial y estromal central mediante Cirrus-OCT.
2. Determinar la reproducibilidad intersobservador en la medida del espesor epitelial y estromal mediante Cirrus- OCT.
3. Analizar la variación en el espesor epitelial y estromal en pacientes operados de catarata mediante facoemulsificación del cristalino tras una semana y un mes de la cirugía.
4. Determinar las diferencias entre el centro corneal y las áreas perincisional y contraincisional en los distintos momentos estudiados.

III. HIPÓTESIS

Partimos de la hipótesis de que Cirrus-OCT presenta buena repetibilidad y reproducibilidad en la medida del epitelio corneal y estromal y de que la cirugía de cataratas mediante facoemulsificación del cristalino produce edema corneal postquirúrgico y por tanto cambios en el espesor de las distintas capas de la córnea de distinta magnitud según la zona estudiada.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

En nuestro estudio hemos utilizado como instrumento de medición corneal el Cirrus-OCT (Carl Zeiss Meditec) en su módulo de análisis de exploración de segmento anterior mediante 5 líneas (5 line raster).



Figura 1: Cirrus-OCT (Carl Zeiss Meditec)

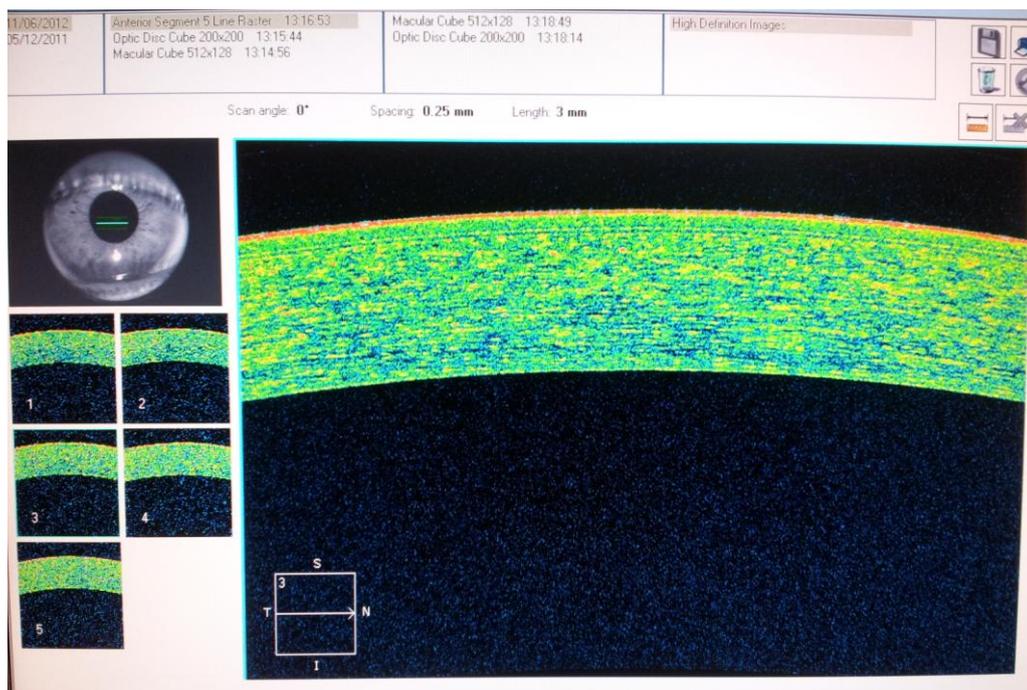


Figura 2: Imagen obtenida al realizar OCT de segmento anterior en su modalidad "5 line raster"

El grosor epitelial y estromal ha sido medido en 100 pacientes, 40 de ellos sanos (no operados), otros 40 pacientes operados de catarata mediante facoemulsificación e implante de lente intraocular un mes tras la cirugía, y 20 pacientes a los que se le realizó la medición antes y después de la cirugía de catarata, a la semana y al mes.

Los criterios de exclusión fueron:

- Patología corneal
- Cirugías previas en el ojo a estudio
- LIO en sulcus o cámara anterior
- Sutura de la incisión principal
- Periodo postquirúrgico fuera del mes estricto
- Discapacidad física del paciente que impida su colaboración
- Imposibilidad de seguimiento por parte del observador principal

Han participado en este trabajo dos examinadores, uno de ellos realizando 5 medidas consecutivas del espesor corneal mediante Cirrus-OCT, y otro realizando una medida del espesor corneal central también con Cirrus-OCT, variando el examinador que comenzaba a realizar las mediciones. Este protocolo fue realizado en 40 ojos de 40 sujetos sanos y en 40 ojos de 40 sujetos al mes de la cirugía de catarata.

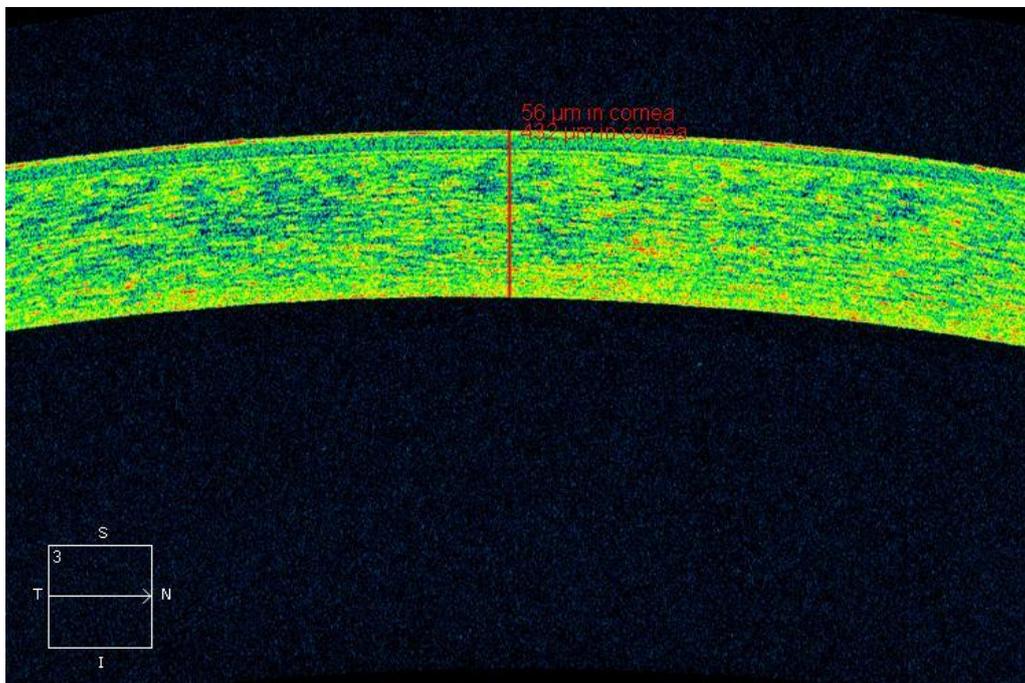


Figura 3: Espesor corneal central

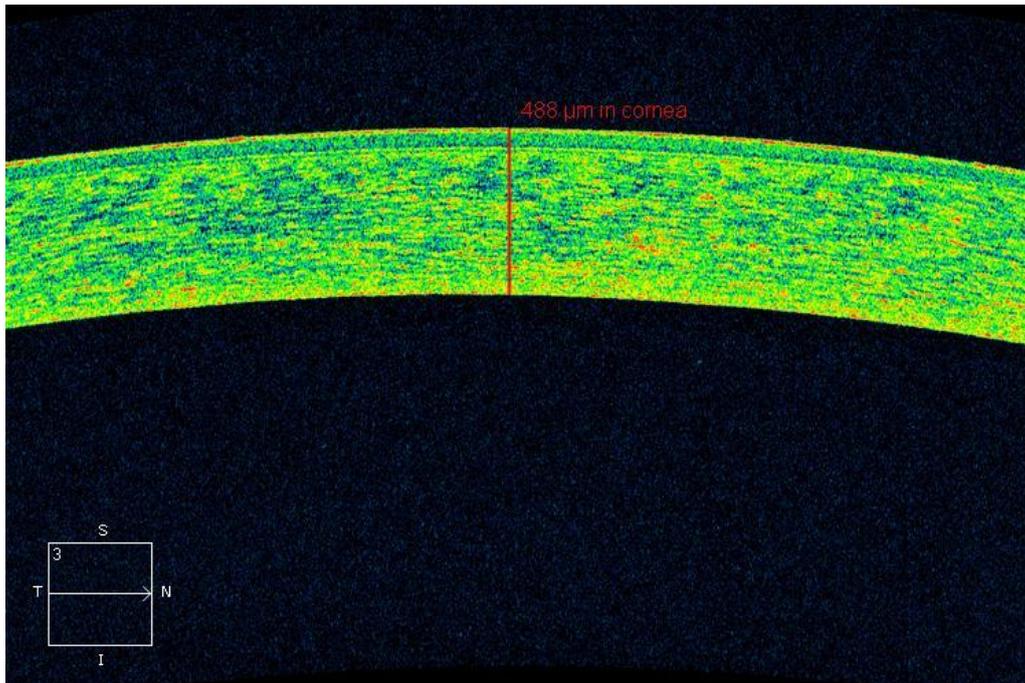


Figura 4: Esesor epitelial y estromal central

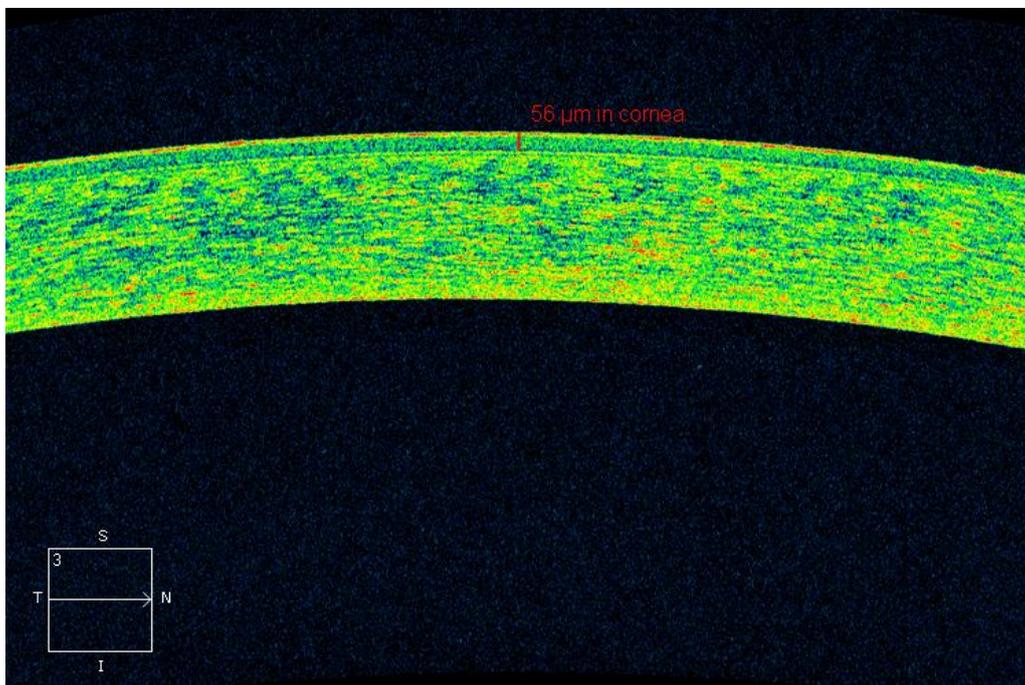


Figura 5: Esesor epitelial central

En el grupo de pacientes examinados en situación basal y tras la cirugía de catarata, un único observador realizó una medida del espesor corneal en la consulta preoperatoria, a la semana de la cirugía y al mes de la cirugía. En este grupo de pacientes se ha medido no sólo el espesor epitelial y estromal en el ápex corneal sino que también hemos estudiado la zona corneal más próxima al área perincisional y la zona más próxima al área de la paracentesis. Para ello se tomó como referencia la

medida de la imagen en pantalla que proporciona el OCT, que representa 3 milímetros corneales y tiene unas medidas de 22 centímetros de ancho y 15 centímetros de alto. De este modo se realizó la medición tanto en el centro de la imagen como en ambos extremos; esto sería a 1,5 milímetros a ambos lados del ápex corneal real, y 11 centímetros en la pantalla.

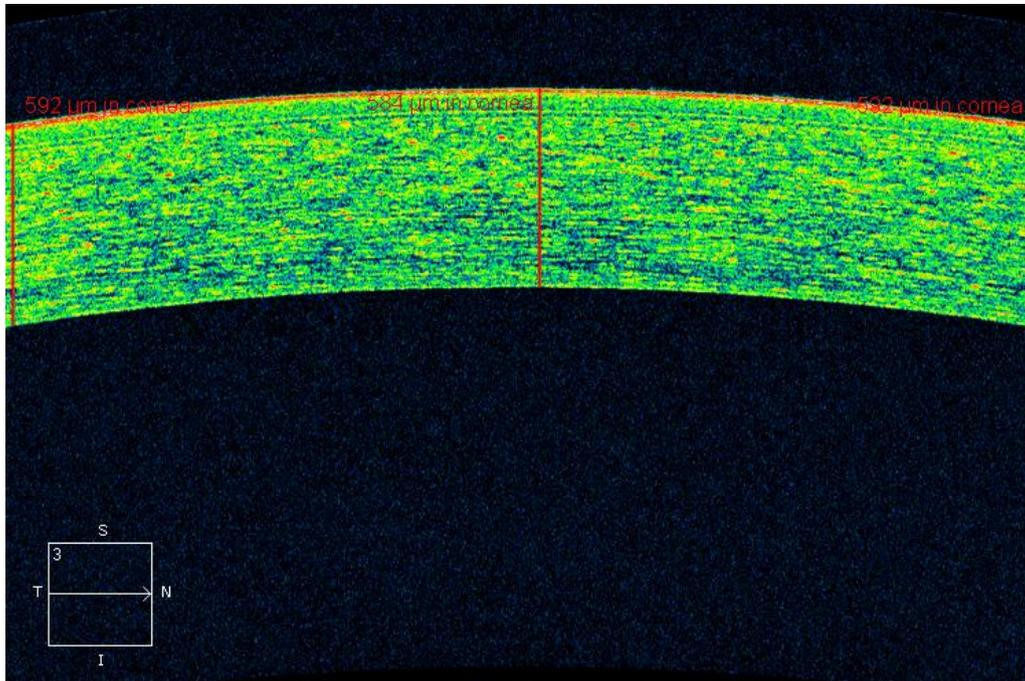


Figura 6: Imagen de pantalla obtenida con Cirrus OCT sobre la que se realizan las mediciones manualmente (centro, perincisional, contraincisional)

La técnica quirúrgica ha sido la misma para los 60 pacientes operados. Fue realizada facoemulsificación con el INFINITI® Vision System de la casa Alcon que utiliza el sistema OZIL® de energía torsional. A todos ellos se les implantó una lente intraocular ACRYOSOF® de la casa Alcon en cámara posterior y se sellaron las incisiones quirúrgicas mediante hidratación corneal. La cirugía no fue realizada por el mismo cirujano y por tanto los parámetros del facoemulsificador no han sido constantes en todos los pacientes.

1. Diseño del estudio

Según las recomendaciones de Bland y Altman, nuestras definiciones de reproducibilidad y repetibilidad se han basado en las adoptadas por la British Standards Institution y la Internacional Standards Organization.^{11,12}

1.1. Repetibilidad Intraobservador

Indica el grado de acuerdo entre resultados mutuamente independientes del estudio, obtenidos usando el mismo método, idénticos materiales, en el mismo laboratorio, por el mismo operador, usando el mismo equipo y en un corto intervalo de tiempo. En este estudio, se evalúa la repetibilidad realizando el examinador principal 5 medidas en el mismo aparato en un mismo paciente.^{13,14}

1.2. Reproducibilidad Interobservador

Indica el grado de acuerdo entre resultados mutuamente independientes del estudio, obtenidos bajo el mismo método, pero por distintos examinadores. En nuestro trabajo, esta evaluación se consigue mediante la toma de datos por parte de dos observadores.^{15,16}

2. Evaluación del espesor epitelial y estromal

Para la óptima obtención de imágenes de segmento anterior con el Cirrus OCT, se requería una mínima colaboración por parte de los pacientes. Éstos debían fijar sobre un punto de fijación presente en este aparato y debían parpadear tras cada toma de cada imagen para favorecer una película lagrimal homogénea.

La medida posterior de espesor epitelial y estromal en cada imagen se realizó manualmente mediante cursores disponibles en el aparato en los 100 pacientes. Además en los pacientes en seguimiento antes y después de la cirugía de catarata, se realizó una medida en ambos extremos de la imagen obtenida, para evaluar el espesor corneal no sólo en el ápex si no en la zona registrada que quedaría más cerca de la incisión principal y la zona que quedaría más lejos de la misma.

Dado que no es posible distinguir si la membrana de Bowman queda incluida o no en el epitelio, ni se diferencia la membrana de Descemet, en las medidas nos referiremos por un lado a córnea y epitelio, y por otro lado considerando estroma como un conjunto.

3. Estudio estadístico

Los datos de este trabajo han sido analizados mediante el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Hemos utilizado dos bases de datos para el análisis, una con 80 pacientes (no operados y operados hace 1 mes) y otra con 20 pacientes (evaluados antes, a la semana y al mes de la cirugía).

3.1. Repetibilidad Intraobservador

Para evaluar la concordancia entre las medidas obtenidas por el observador principal (observador 1) hemos calculado la media global y la Desviación Standard Intrasujeto (S_w) de cada una de las medias para las variables espesor corneal, epitelio y estroma.

Por otro lado se calculó la Repetibilidad, definida como $2,77 \times S_w$ y que se expresa como un porcentaje, el Coeficiente de Repetibilidad ($2,77 \times S_w / \text{media} \times 100$). También se ha calculado el Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI) y el Coeficiente de Variación Intrasujeto (CV_w).

El CCI expresa la proporción de la variabilidad total atribuible a diferencias entre individuos. Sus valores oscilan entre 0 y 1, siendo 1 el valor de máxima concordancia.

3.2. Reproducibilidad Interobservador

En este caso se hizo un cálculo de la media de las diferencias entre las medidas, expresada como Mean-Diff, con un intervalo de confianza del 95%, la desviación estándar y la significación estadística de las diferencias ($p < 0,05$).

Hemos utilizado el gráfico de Bland y Altman para evaluar la concordancia entre dos métodos de medida, en este caso entre los dos observadores. Se representa la diferencia entre cada pareja de valores frente a la media cada pareja de valores. Permite conocer si las diferencias entre los dos métodos son sistemáticas o se deben al azar. Se espera que la diferencia promedio sea de 0 y que el 95% de las diferencias se encuentren dentro de 1,96 desviaciones estándar de dicho promedio. Si no hay error sistemático los puntos se distribuyen de forma aleatoria a un lado y otro de la recta

correspondiente al valor 0 de la diferencia entre medidas (línea horizontal negra). La línea roja representa la media de las diferencias y las líneas azules representan los límites de concordancia superior e inferior (LOA), definidos como Media de la Diferencia de las mediciones $\pm 1,96$ DS. La diferencia entre ambos límites se denomina Amplitud de los LOA.

En la muestra de 80 pacientes, 40 operados tras un mes y 40 no operados, sobre la que hemos estudiado la reproducibilidad interobservador, hemos realizado el test T de Student para muestras pareadas en caso de variables normales y el test de Wilcoxon en el caso de variables no paramétricas, con el fin de detectar diferencias sistemáticas entre ambos observadores.

3.3. Variación del espesor epitelial y estromal tras la cirugía de catarata

En cada serie se han analizado los siguientes estadísticos descriptivos: media, intervalo de confianza para la media al 95% (límite inferior, límite superior), desviación típica, mínimo, máximo y rango. Para muestras no paramétricas hemos usado mediana, percentiles 25 y 75 y rango semi-intercuartil.

Realizamos las pruebas de normalidad a todas las series, condición necesaria de cumplimiento para el posterior análisis. Se realizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov (corrección de Lilliefors) y Saphiro-Wilk. Una vez asumida normalidad de las variables se realizó la prueba de ANOVA para muestras relacionadas y un ajuste de comparaciones múltiples (Bonferroni).

V. RESULTADOS

En primer lugar se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk) para las variables espesor corneal, estroma y epitelio en la muestra de pacientes no operados y operados de un mes, encontrando que el epitelio no cumplía criterios de normalidad. Posteriormente se realizó la prueba ANOVA de muestras relacionadas para las variables espesor corneal y estroma de las medidas realizadas por el observador número 1, sin encontrarse diferencias (tabla 1). Para la variable epitelio se utilizó el test de Friedman-W de Kendal (tabla 2). En ambos casos no se pudo rechazar la hipótesis de igualdad en las medidas tomadas por el observador 1.

H0:Igualdad de Medias	Contrastes multivariados			
	Traza de Pillai	Lambda de Wilks	Traza de Hotelling	Raíz mayor de Roy
ESPOSOR CORNEAL 1,2,3,4,5	0,876	0,876	0,876	0,876
ESTROMA 1,2,3,4,5	0,750	0,750	0,750	0,750

Tabla 1: ANOVA para muestras relacionadas

H0:Igualdad de Medidas	Contrastes multivariados	
	Prueba de Friedman	Prueba W de Kendall
EPITELIO 1,2,3,4,5	0,448	0,448

Tabla 2: Test de Friedman

1. Repetibilidad Intraobservador

En la tabla 3 se muestran los valores de la media global, S_w , Repetibilidad y Coeficiente de Repetibilidad, CV_w y el CCI, asumiendo normalidad en la variable epitelio.

	MEDIA	S_w	REPETIBILIDAD (COEFICIENTE DE REPETIBILIDAD)	CV_w	CCI (95% IC)
ESPOSOR CORNEAL	541,94	4,28	11,85(2,18%)	0,72%	0,997(0,996/ 0,998)
EPITELIO	52,46	2,29	6,34(12,08%)	4,37%	0,940(0,917/ 0,959)
ESTROMA	489,48	4,81	13,32(2,72%)	0,98%	0,996(0,994/ 0,997)

Tabla 3: Estudio Repetibilidad intraobservador

La repetibilidad para el epitelio en valores porcentuales resultó ser menor.

2. Reproducibilidad Interobservador

Para contrastar las medidas entre el observador 1 y 2 se realizó la prueba T de Student para muestras relacionadas, enfrentando la primera medida del espesor corneal y del estroma realizada por el observador 1 frente a la medida tomada por el observador 2 (tabla 4). En el caso del epitelio se realizó una prueba no paramétrica para muestras relacionadas, la prueba de rangos con signo de Wilcoxon (tabla 5). Los resultados revelaron en ambos casos que no existían diferencias entre las medidas del observador 1 frente al observador 2.

En la tabla 6 se presentan los valores de la Media de las diferencias, P de las diferencias, LOA inferior y superior y amplitud de los LOAS.

Variación de la paquimetría epitelial y estromal en el postoperatorio de la cirugía de la catarata mediante facoemulsificación

	Prueba t para muestras relacionadas
H0:Igualdad de Medias	Sig. (bilateral)
ESPEJOR CORNEAL OBS1-OBS2	P= 0,633
ESTROMA OBS1-OBS2	P= 1

Tabla 4: T student para muestras relacionadas.

	Wilcoxon
H0:Igualdad de Medidas	Sig. asintót. (bilateral)
EPITELIO OBS1-OBS2	P= 0,399

Tabla 5: Prueba de Wilcoxon

	MEDIA DE LAS DIFERENCIAS (95% IC)	DESVIACIÓN	P DE LAS DIFERENCIAS	LOA INFERIOR (95% IC)	LOA SUPERIOR (95% IC)	AMPLITUD LOA
ESPEJOR CORNEAL	0,3	5,6	0,633	-10,68	11,28	21,96
EPITELIO	0,3	3,32	1	-6,21	6,81	13,02
ESTROMA	0,0	6,71	0,399	-13,15	13,15	26,3

Tabla 6: Estudio Reproducibilidad interobservador

En el gráfico 1 se presenta la reproducibilidad interobservador para la variable espesor corneal, lo mismo que en los gráficos 2 y 3 para las variables epitelio y estroma (asumiendo normalidad en el caso del epitelio).

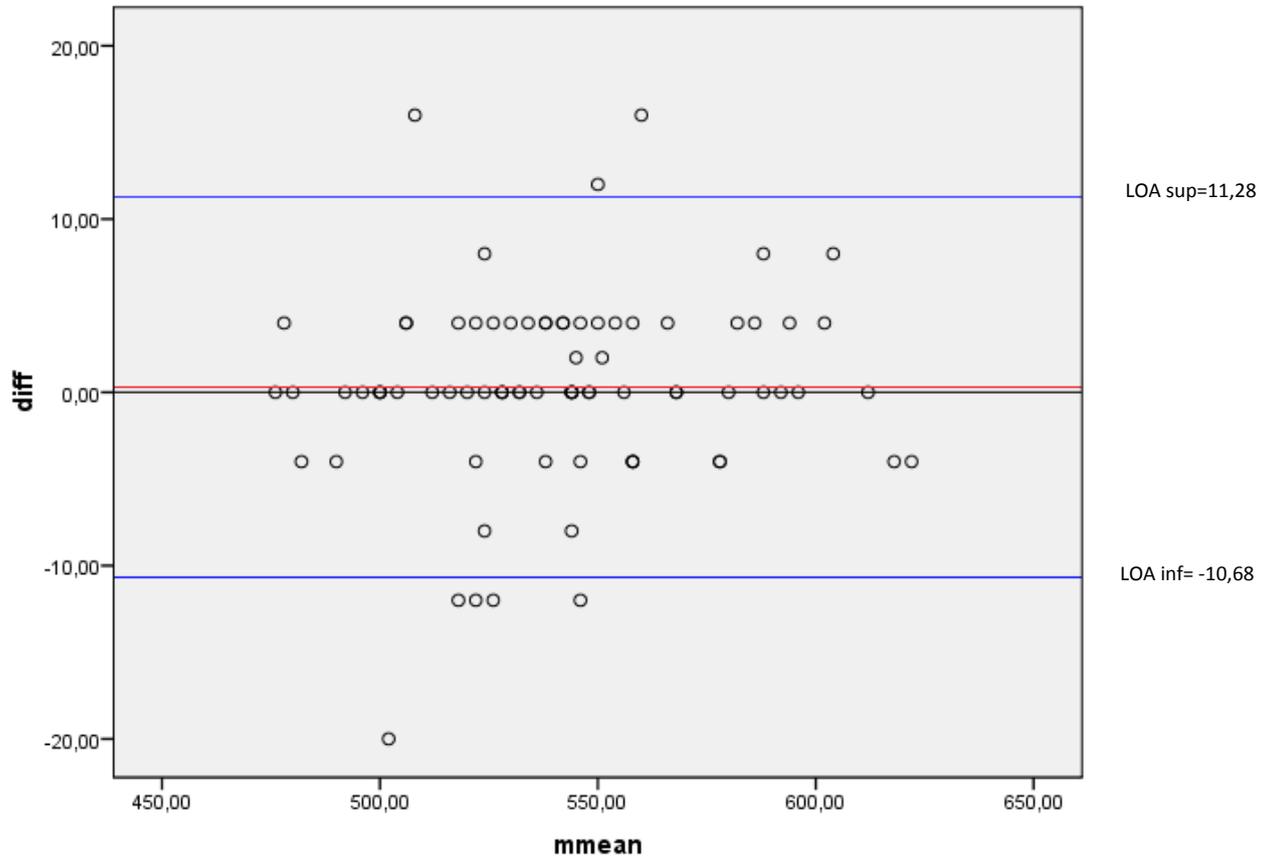


Gráfico 1: Reproducibilidad interobservador para espesor corneal.

Diff= diferencia de las medias (OBS1-OBS2)

Mmean= media de cada pareja de valores.

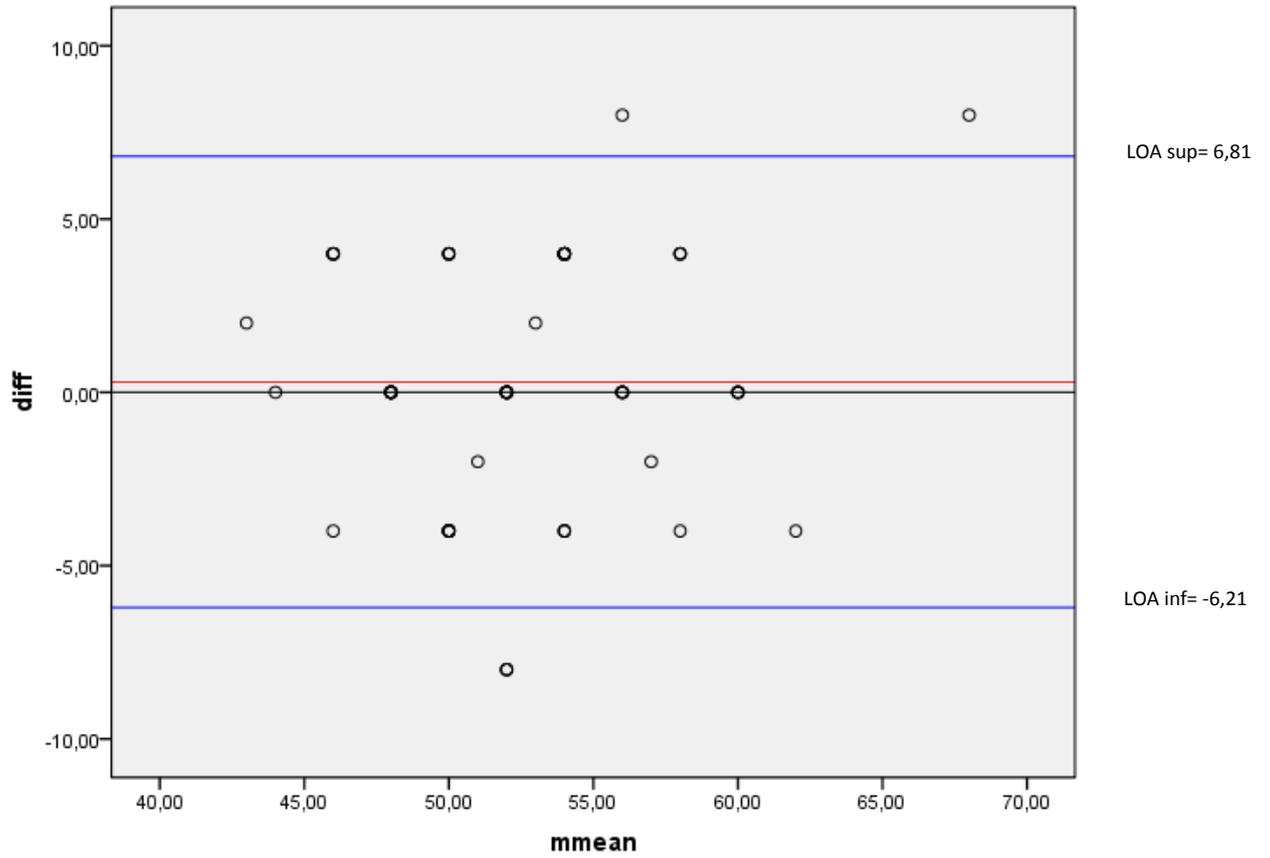


Gráfico 2: Reproducibilidad interobservador para la variable epitelio

Diff= diferencia de las medias (OBS1-OBS2).

Mmean= media de cada pareja de valores.

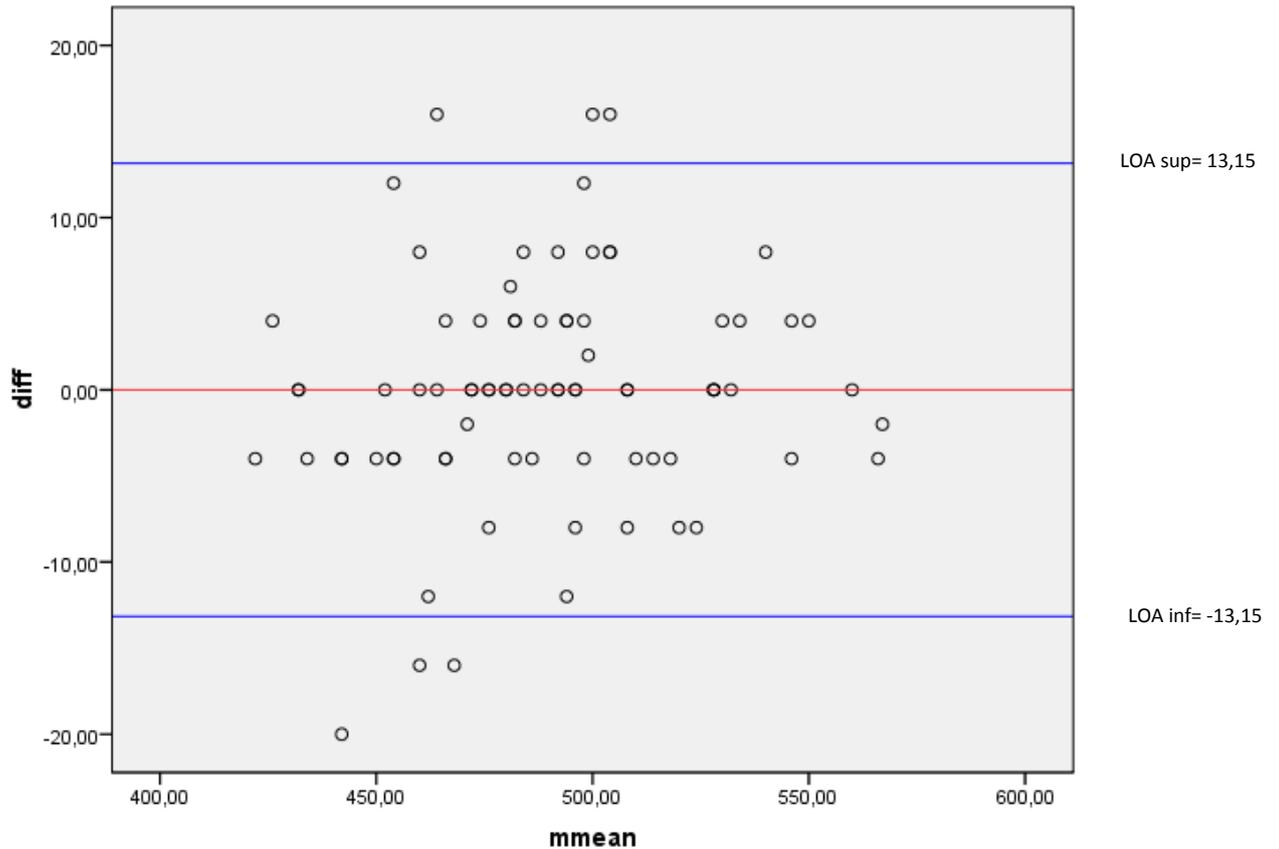


Gráfico 3: Reproducibilidad interobservador para la variable estroma
 Diff= diferencia de las medias (OBS1-OBS2).
 Mmean= media de cada pareja de valores.

Por último, llevamos a cabo las mismas pruebas del análisis anterior, pero diferenciando las dos poblaciones de 40 individuos en no operados y operados de 1 mes. Las pruebas de normalidad replican las conclusiones anteriores para ambos grupos.

3. Variación del espesor epitelial y estromal tras cirugía de catarata

La variación en la paquimetría epitelial y estromal tras la cirugía de cataratas mediante facoemulsificación se estudió en una muestra de 20 pacientes, 9 mujeres y 11 varones, con una media de edad de $72,20 \pm 8,794$ años, en un rango de 55 a 86 años. De los 20 ojos analizados, 9 han sido ojos derechos y 11 ojos izquierdos.

Presentamos en la tabla 7 los valores de los estadísticos descriptivos para el espesor corneal, epitelio y estroma medidos en la zona central, perincisional y contraincisional en los tres periodos de estudio. Dado que la variable epitelio corneal

no cumple criterios de normalidad presentamos para la misma estadísticos descriptivos distintos. Para contrastar la normalidad se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk. Las variables referidas a epitelio no las consideramos normales, aunque en algún caso no se rechazó la hipótesis de normalidad, con poca fuerza sin embargo (tabla 8). De este modo se unificó el posterior estudio, realizando pruebas no paramétricas en esta variable y ANOVA en las variables normales.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	IC para la media (95%)		Mediana	Amplitud Semi-intercuartil	Percentiles	
					Límite inferior	Límite superior			25	75
Espesor corneal previo	476	600	543,4	35,38	526,84	559,96	548	30	514	574
Espesor corneal 1 semana	496	644	573	39,23	554,64	591,36	578	34	537	605
Espesor corneal 1 mes	476	636	545,8	38,99	527,55	564,05	550	25,5	521	572
Espesor perincisional previo	476	604	556,2	35,58	539,55	572,85	562	30	532	592
Espesor perincisional 1 semana	520	664	590,8	41,97	571,16	610,44	592	35,5	553	624
Espesor perincisional 1 mes	492	624	560,6	37,78	542,92	578,28	560	26,5	538	591
Espesor contraincisional previo	488	612	554,1	35,01	537,71	570,49	552	25,25	524,5	575
Espesor contraincisional 1 semana	512	652	580,4	36,68	563,23	597,57	582	27	551	605
Espesor contraincisional 1 mes	488	656	556	41,75	536,46	575,54	562	21	529	571
Epitelio previo	48	64	57,2	4,87	54,92	59,48	56	4	52	60
Epitelio 1 semana	48	64	57,6	4,75	55,38	59,82	58	3,5	53	60
Epitelio 1 mes	48	60	52,7	3,85	50,9	54,5	52	3,75	48,5	56
Epitelio perincisional previo	48	72	58	5,73	55,32	60,68	56	5	53	63
Epitelio perincisional 1 semana	44	72	59,2	6,82	56,01	62,39	60	4	56	64
Epitelio perincisional 1 mes	44	64	53,1	5,45	50,55	55,65	52	3,75	48,5	56
Epitelio contraincisional previo	48	68	56,6	5,39	54,08	59,12	58	4	52	60
Epitelio contraincisional 1 semana	48	68	59,2	6,3	56,25	62,15	60	4	56	64
Epitelio contraincisional 1 mes	44	68	52,7	5,36	50,19	55,21	52	3,75	48,5	56
Estroma previo	424	548	486,2	34,71	469,95	502,45	490	26,5	458	511
Estroma 1 semana	435	584	515,55	39,68	496,98	534,12	524	32,5	485	550
Estroma 1 mes	428	576	493,1	37,33	475,63	510,57	498	23,5	469	516
Estroma perincisional previo	416	548	498,2	33,83	482,37	514,03	504	25	477	527
Estroma perincisional 1 semana	452	618	534,3	45,66	512,93	555,67	534	35,5	496	567
Estroma perincisional 1 mes	440	568	507,5	36,81	490,27	524,73	509	27,5	481	536
Estroma contraincisional previo	436	548	497,5	32,33	482,37	512,63	500	23,5	472	519
Estroma contraincisional 1 semana	456	592	521,3	36,98	503,99	538,61	522	23,5	496	543
Estroma contraincisional 1 mes	440	588	503,3	38,77	485,15	521,45	509	19,75	476,5	516

Tabla 7: Estadísticos descriptivos para las tres variables, en las tres zonas de medida, en los tres periodos de tiempo.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
espesor corneal previo	0,12	20	,200 ⁺	0,968	20	0,7
espesor corneal 1 semana	0,11	20	,200 ⁺	0,977	20	0,89
espesor corneal 1 mes	0,09	20	,200 ⁺	0,978	20	0,91
espesor perincisional previo	0,143	20	,200 ⁺	0,938	20	0,22
espesor perincisional 1 semana	0,126	20	,200 ⁺	0,966	20	0,67
espesor perincisional 1 mes	0,146	20	,200 ⁺	0,955	20	0,45
espesor contraincisional previo	0,085	20	,200 ⁺	0,985	20	0,98
espesor contraincisional 1 semana	0,089	20	,200 ⁺	0,968	20	0,71
espesor contraincisional 1 mes	0,151	20	,200 ⁺	0,957	20	0,48
epitelio previo	0,167	20	0,15	0,912	20	0,07
epitelio 1 semana	0,193	20	0,05	0,914	20	0,08
epitelio 1 mes	0,222	20	0,01	0,886	20	0,02
epitelio perincisional previo	0,186	20	0,07	0,939	20	0,23
epitelio perincisional 1 semana	0,197	20	0,04	0,959	20	0,52
epitelio perincisional 1 mes	0,23	20	0,01	0,917	20	0,09
Epitelio contraincisional previo	0,236	20	0,01	0,904	20	0,05
Epitelio contraincisional 1 semana	0,177	20	0,1	0,927	20	0,14
Epitelio contraincisional 1 mes	0,202	20	0,03	0,913	20	0,07
estroma previo	0,096	20	,200 ⁺	0,98	20	0,93
estroma 1semana	0,123	20	,200 ⁺	0,971	20	0,78
estroma 1mes	0,12	20	,200 ⁺	0,975	20	0,86
estroma perincisional previo	0,121	20	,200 ⁺	0,953	20	0,41
estroma perincisional 1 semana	0,111	20	,200 ⁺	0,978	20	0,9
estroma perincisional 1 mes	0,123	20	,200 ⁺	0,965	20	0,64
estroma contraincisional previo	0,085	20	,200 ⁺	0,969	20	0,73
estroma contraincisional 1 semana	0,12	20	,200 ⁺	0,974	20	0,83
estroma contraincisional 1 mes	0,172	20	0,13	0,953	20	0,41

Tabla 8: Se rechaza la hipótesis de normalidad en la variable epitelio

Tras realizar la prueba ANOVA de un factor para muestras repetidas con las variables espesor corneal y estroma, tomando el tiempo como factor, se rechazó la hipótesis de igualdad de las medias de las medidas en los tres periodos. En los gráficos 4 y 5 se observa el comportamiento del espesor corneal y estromal central antes de la cirugía, una semana y un mes después de la misma. No se presentan los gráficos del área perincisional y contraincisional ya que el comportamiento es el mismo.

Posteriormente se llevó a cabo un ajuste de comparaciones múltiples mediante la prueba de Bonferroni, para detectar y localizar las diferencias entre las variables, haciendo comparaciones dos a dos. Estos resultados se representan en la tabla 9.

Variación de la paquimetría epitelial y estromal en el postoperatorio de la cirugía de la catarata mediante facoemulsificación

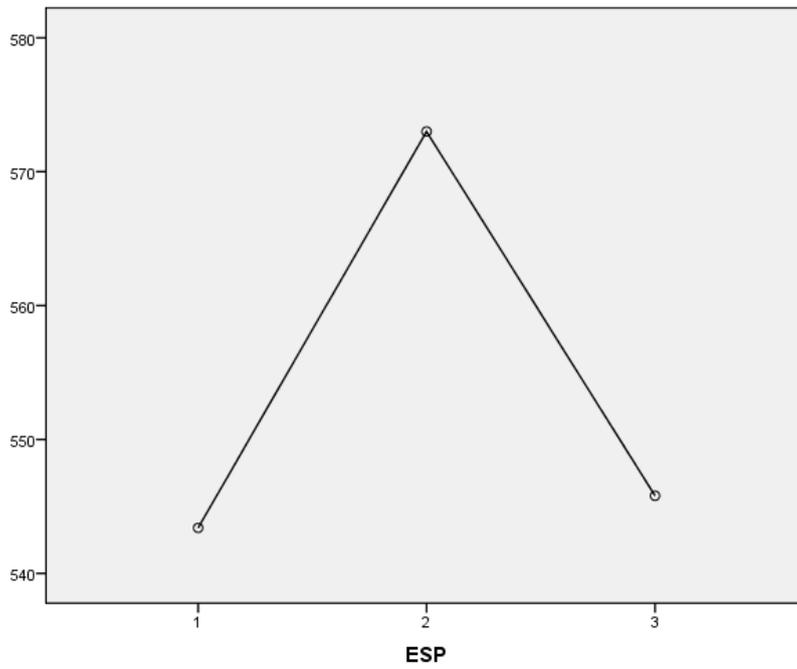


Gráfico 4: Media del espesor corneal (ESP) antes (1), a la semana (2) y al mes de la cirugía (3)

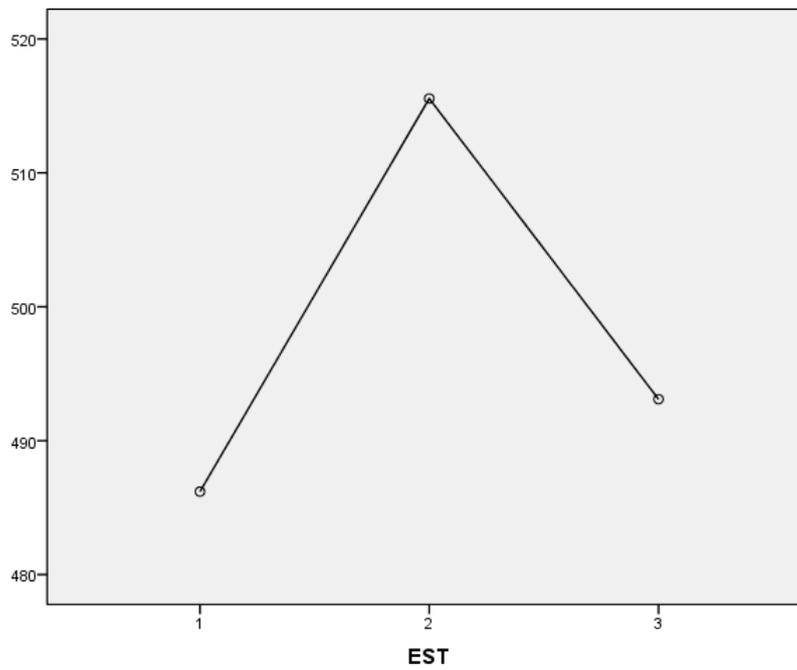


Gráfico 5: Media del espesor estromal (EST) antes (1), a la semana (2) y al mes de la cirugía (3)

Comparaciones por pares	Sig.
espesor corneal previo - espesor corneal 1semana	0,000
espesor corneal previo - espesor corneal 1mes	1,000
espesor corneal 1semana - espesor corneal 1mes	0,000
espesor perincisional previo - espesor perincisional 1semana	0,000
espesor perincisional previo - espesor perincisional 1mes	1,000
espesor perincisional 1semana - espesor perincisional 1mes	0,001
espesor contraincisional previo - espesor contraincisional 1semana	0,000
espesor contraincisional previo - espesor contraincisional 1mes	1,000
espesor contraincisional 1semana – espesor contraincisional 1mes	0,001
Estroma previo - estroma 1semana	0,000
Estroma previo - estroma 1mes	0,063
Estroma 1semana - estroma 1mes	0,000
Estroma perincisional previo – estroma perincisional 1semana	0,000
Estroma perincisional previo – estroma perincisional 1mes	0,552
Estroma perincisional 1semana - estroma perincisional 1mes	0,005
Estroma contraincisional previo - estroma contraincisional 1semana	0,000
Estroma contraincisional previo - estroma contraincisional 1mes	0,601
Estroma contraincisional 1semana - estroma contraincisional 1mes	0,005

Tabla 9: Ajuste para comparaciones múltiples Bonferroni (factor tiempo)

Dado que no asumimos normalidad para la variable epitelio, se hicieron contrastes no paramétricos de tres muestras relacionadas para comparar las tres medidas (central, perincisional, contraincisional) en los tres periodos de tiempo (previo, 1 semana, 1 mes); en concreto utilizamos los contrastes de Friedman y W de Kendall y para localizar las diferencias posteriormente la prueba no paramétrica de dos muestras relacionadas de Wilcoxon. En todos los casos se pudo rechazar la hipótesis de igualdad (tablas 10 y 11).

H0: Igualdad de Medias			Contrastes multivariados	
			Prueba de Friedman	Prueba W de Kendall
Central previo	Central 1 semana	Central 1 mes	0,007	0,007
Perincisional previo	Perincisional 1 semana	Perincisional 1 mes	0,002	0,002
Contraincisional previo	Contraincisional 1 semana	Contraincisional 1 mes	0,003	0,003

Tabla 10: Contraste no paramétrico en el que rechazamos hipótesis de igualdad

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon	Sig.
Epitelio precirugía – epitelio 1semana	0,753
Epitelio precirugía – epitelio 1mes	0,005
Epitelio 1semana – epitelio 1mes	0,005
Epitelio perincisional previo - epitelio perincisional 1semana	0,688
Epitelio perincisional previo – epitelio perincisional 1mes	0,007
Epitelio perincisional 1semana - epitelio perincisional 1mes	0,011
Epitelio contraincisional previo - epitelio contraincisional 1semana	0,118
Epitelio contraincisional previo - epitelio contraincisional 1mes	0,010
Epitelio contraincisional 1semana - epitelio contraincisional 1mes	0,003

Tabla 11: Prueba de dos muestras relacionadas Wilcoxon

<ul style="list-style-type: none"> ● Diferentes ○ No podemos rechazar que sean iguales 	espesor corneal 1semana	espesor corneal 1mes	espesor perinc. 1semana	espesor perincisional 1mes	espesor contraincisional 1semana	espesor contraincisional 1mes	epitelio 1semana	epitelio 1mes	epitelio perincisional 1semana	epitelio perincisional 1mes	epitelio contraincisional 1semana	epitelio contraincisional 1mes	estroma 1semana	estroma 1mes	estroma perincisional 1semana	estroma perincisional 1mes	estroma contraincisional 1semana	estroma contraincisional 1mes
Espesor corneal precirugía	●	○																
Espesor corneal 1semana		●																
Espesor perincisional previo			●	○														
Espesor perincisional 1semana				●														
Espesor contraincisional previo					●	○												
Espesor contraincisional 1semana						●												
Epitelio precirugía							○	●										
Epitelio 1semana								●										
Epitelio perincisional previo									○	●								
Epitelio perincisional 1semana										●								
Epitelio contraincisional previo											○	●						
Epitelio contraincisional 1semana												●						
estroma precirugía													●	○				
estroma 1semana														●				
estroma perincisional previo															●	○		
estroma perincisional 1semana																●		
estroma contraincisional previo																	●	○
estroma contraincisional 1semana																		●

Tabla 12: Resumen de las diferencias encontradas

Un análisis complementario mediante ANOVA de muestras relacionadas y un posterior ajuste de comparaciones múltiples (Bonferroni) (tabla 13) fue llevado a cabo en las variables espesor corneal y estroma, teniendo en cuenta el factor zona analizada (central, perincisional, contraincisional) en vez del factor tiempo (previo, una semana,

un mes) como en los anteriores análisis. Para la variable epitelio se realizaron pruebas no paramétricas (Friedman y W de Kendall).

Comparaciones por pares	Sig.
espesor cornea central previo - espesor corneal perincisional previo	0,002
espesor corneal central previo - espesor corneal contraincisional previo	0,010
espesor corneal perincisional previo - espesor corneal contraincisional previo	1,000
espesor corneal central 1 semana - espesor corneal perincisional 1 semana	0,000
espesor corneal central 1 semana - espesor corneal contraincisional 1 semana	0,199
espesor corneal perincisional 1 semana - espesor corneal contraincisional 1 semana	0,278
espesor corneal central 1 mes - espesor corneal perincisional 1 mes	0,018
espesor corneal central 1 mes - espesor corneal contraincisional 1 mes	0,065
espesor corneal perincisional 1 mes- espesor corneal contraincisional 1 mes	0,809
estroma central previo - estromal perincisional previo	0,006
estroma central previo - estroma contraincisional previo	0,010
estroma perincisional previo – estroma contraincisional previo	1,000
estroma central 1 semana - estroma perincisional 1 semana	0,003
estroma central 1 semana - estroma contraincisional 1 semana	0,574
estroma perincisional 1 semana - estroma contraincisional 1 semana	0,256
estroma central 1 mes - estroma perincisional 1 mes	0,021
estroma central 1 mes - estroma contraincisional 1 mes	0,060
estroma perincisional 1 mes- estroma contraincisional 1 mes	0,968

Tabla 13: Ajuste para comparaciones múltiples Bonferroni (factor zona de medida del espesor corneal)

VI. DISCUSIÓN:

La cirugía de catarata mediante facoemulsificación del cristalino es la que con más frecuencia se realiza en nuestro entorno. Su objetivo en la mayoría de la población es la eliminación de un cristalino no transparente para ser sustituido por una lente intraocular. Sin embargo también se realiza cirugía sobre cristalino transparente con fines refractivos, de ahí la gran importancia de conocer con mucha precisión la cirugía y sus efectos secundarios y/o complicaciones.

Las mejoras técnicas introducidas en esta cirugía implican un menor número de complicaciones, o al menos la disminución de su magnitud, como en el caso del edema corneal.

Sabemos que el OCT de segmento anterior es un buen instrumento de medida del espesor corneal.¹⁷ Sabemos que el Cirrus-OCT tiene una muy buena repetibilidad intraobservador y una muy buena reproducibilidad interobservador cuando hablamos de medida del espesor corneal central.⁹ De lo que no tenemos constancia es de las

cualidades de este instrumento a la hora de analizar con más detalle las distintas estructuras corneales en una situación concreta como es la cirugía de la catarata mediante facoemulsificación del cristalino, y es lo que nos ha movido a realizar este estudio.

Para saber si el Cirrus-OCT era un instrumento apto para analizar el epitelio y estroma corneales, podíamos basarnos en los buenos resultados encontrados en la bibliografía para la evaluación del espesor corneal en su totalidad y aplicarlos al estudio del epitelio y estroma corneales. Sin embargo, para dar más peso y rigor científico al trabajo nos parecía de sumo interés utilizar el método de Bland y Altman para comparar las diferencias entre las medias de las medidas tomadas por dos observadores distintos en un mismo aparato. Utilizamos una muestra de 80 pacientes, 40 no operados y 40 operados hace un mes.

En primer lugar necesitábamos conocer en qué grado los resultados para las medidas de un mismo sujeto resultaban fiables, estudiando la variación en las medidas repetidas. Tras un primer análisis para contrastar la normalidad de las variables estudiadas por el observador principal (1), encontramos el primer inconveniente: la variable epitelio no cumplía criterios de normalidad. Para poder realizar varias comparaciones a la vez recurrimos a ANOVA de medidas repetidas en el caso de las variables espesor corneal y estroma, y pruebas no paramétricas para la variable epitelio. No se observaron diferencias en las medias de las cinco medidas del observador 1 ó principal. Posteriormente determinamos la repetibilidad para estas tres variables y el Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI), que analiza la concordancia entre las observaciones. Utilizamos el CCI y no el Coeficiente de Correlación de Pearson ya que precisamente no habla de concordancia, que no es asumible en caso de una muy buena correlación. Además tampoco detecta errores sistemáticos.¹⁸

La repetibilidad para la variable espesor corneal fue 11,85, para el epitelio 6,34 y para el estroma 13,32, por tanto podemos decir que en un 95% de los casos la variación entre mediciones del mismo sujeto será menor que estos valores presentados. El CCI obtenido para la variable espesor corneal fue 0,997, 0,940 para la variable epitelio y 0,996 para la variable estroma. Se puede deducir por tanto que existe una excelente repetibilidad con un ICC muy próximo a 1.¹⁹ Los Coeficientes de Variación Intrasujeto CV_W resultaron muy buenos para las variables espesor corneal y

estroma (0,72% y 0,98% respectivamente). El CV_w para la variable epitelio no resultó tan favorecido (4,37%).

Para concretar nuestro segundo objetivo, determinar la reproducibilidad del análisis entre dos sujetos, nos basamos en el método de Bland y Altman para comparar las diferencias al medir entre los dos observadores. Para ello calculamos las medias de las medidas de cada uno de ellos y los límites de concordancia (LOA). Se comparó la primera medida del observador 1 con la única medida del observador 2, no encontrando diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las tres variables (espesor corneal, estroma y epitelio). Asumimos normalidad en la variable epitelio para realizar el gráfico de Bland y Altman. Encontramos que la mayoría de los valores de las diferencias se encuentran en torno a la media, distribuidos en forma de nube dispersa dentro del intervalo de los LOA y sin presentar una correlación lineal, lo que nos lleva a pensar que nos encontramos ante un buen análisis. El valor p de las diferencias fue mayor de 0,05 en todos los casos, por lo que decimos que no encontramos diferencias entre ambos observadores.

Realizamos también comparaciones entre la media de las medidas del observador 1 y la medida del observador 2 y estratificamos el análisis en función del grupo operado de un mes/ no operado.

Para resumir, queremos recalcar que los análisis realizados nos dicen que no hay diferencia en las medias de las cinco medidas del observador 1 para las tres variables estudiadas, ni entre la media del observador 1 y el observador 2 para la variable epitelio, pero sí que hay diferencias en las medidas en el grupo de los no operados para la media de las 5 mediciones del observador 1 y la medición del observador 2 para las variables córnea y estroma. Al profundizar en el sentido de la diferencia, observando las 40 diferencias, podemos decir que el observador 1 hace las mediciones de estas dos capas con un valor superior a las que lo hace el observador 2.

La falta de cumplimiento de la normalidad en la variable epitelio la justificamos por la resolución que tiene el Cirrus OCT de 4 micras. Esto, cuando medimos espesor corneal o estroma, no altera los resultados dado que sus medidas se encuentran entre las 400 y 600 micras, sin embargo en el epitelio, cuya media es de unas 50-60 micras, la diferencia de 4 micras entre una medida y otra nos alteraría los resultados. A pesar de todo, los resultados de repetibilidad y reproducibilidad son aceptables, de modo que

seguimos adelante en el análisis de la variación epitelial y estromal tras la cirugía de catarata mediante facoemulsificación del cristalino.

Teniendo en cuenta el factor tiempo (antes, una semana y un mes tras la cirugía), observamos que:

1. El espesor corneal y el espesor estromal central, contraincisional y perincisional, son diferentes tras una semana de la cirugía con respecto al valor previo y al valor al mes de la intervención.
2. El contraste de la diferencia entre el espesor estromal previo a la cirugía y al mes de la misma tiene un p valor de 0,063, es decir, no podemos rechazar igualdad por muy poco.
3. Podemos decir que el espesor corneal y el espesor estromal al mes de la cirugía vuelven a los valores previos al momento de la cirugía.
4. A la vista de los resultados para la variable epitelio vemos que el espesor epitelial al mes de la cirugía tanto a nivel central como perincisional y contraincisional es diferente con respecto al espesor previo a la cirugía y a la misma.

Teniendo en cuenta el factor área analizada (central, perincisional y contraincisional) observamos que:

1. La córnea en su totalidad y el estroma tienen el mismo comportamiento:
 - Antes de la cirugía, el espesor corneal y estromal central presentan diferencias con respecto al área perincisional y contraincisional, siendo estas dos últimas prácticamente iguales ($p= 1,0$).
 - A la semana y al mes de la cirugía el espesor corneal y estromal del área perincisional presentan diferencias con respecto a la zona central ($p= 0,0$; $p= 0,003$ a la semana; $p= 0,018$; $p= 0,021$ al mes), y sin embargo las diferencias no son significativas entre el centro y la zona contraincisional ($p=0,199$; $p= 0,574$ a la semana; $p= 0,065$; $p= 0,06$ al mes), aunque con una p muy débil al mes. El mayor aumento del

espesor corneal y estromal se da, según lo esperado, en la zona perincisional.

2. El epitelio muestra un comportamiento homogéneo en las tres zonas de medida, sin encontrar diferencias entre las distintas áreas según el momento estudiado.

Estos resultados entran dentro de lo esperado, dado que la zona que nosotros llamamos perincisional va a ser la más susceptible al daño durante la cirugía. Estas alteraciones pueden venir dadas por traumatismo directo o inadvertido sobre el endotelio con los distintos instrumentos durante la cirugía, afectación directa del endotelio por la energía utilizada durante la facoemulsificación del cristalino, generación de radicales libres de oxígeno durante la cirugía o efectos bioquímicos y mecánicos derivados de la solución de irrigación utilizada.²⁰

La resolución del cuadro de edema corneal en la mayoría de los pacientes al mes de la cirugía es casi constante, momento en el que somos capaces de graduar al paciente y es dado de alta de su proceso.

Hemos encontrado dificultades a la hora de realizar el estudio, una de ellas viene dada por la edad de los pacientes sometidos al estudio, dado que la cirugía de catarata se realiza en pacientes mayores, y su colaboración en muchos casos no es la deseada. La realización de la prueba requiere una fijación por parte del paciente, que a veces está cansado o no entiende lo que se le pide que haga.

Por un lado, nos parece una limitación a tener en cuenta el hecho de que la resolución del OCT Cirrus sea de 4 micras a la hora de realizar la medición. Esto hace que en la medida del epitelio la variabilidad de los resultados sea tan característica. Por otro lado, la medición manual de una estructura tan fina como el epitelio siempre va a ser más susceptible de error.

VII. CONCLUSIONES

El Cirrus-OCT presenta una repetibilidad excelente en la medida del espesor epitelial y estromal y una buena reproducibilidad interobservador, lo que le hace un instrumento adecuado para la evaluación de estas estructuras.

La resolución del Cirrus OCT para la medida de estructuras de segmento anterior se halla limitada por la resolución máxima de 4 micras, que relativizado al grosor habitual del epitelio (50-60 micras) influye en una forzosa mayor variabilidad porcentual de las medidas.

El aumento del espesor corneal, epitelial y estromal sigue un patrón en el que se detectan valores máximos a la semana del postoperatorio tendiendo a encontrarse con los valores preoperatorios al mes.

Según la zona estudiada, el mayor aumento del espesor tanto corneal como estromal, se verifica en la zona perincisional cuando se compara con la contraincisional.

El epitelio muestra un comportamiento singular, presentando diferencias en su espesor al mes de la cirugía y no a la semana como el estroma, y no mostrando cambios, como el estroma, en función de la zona y el momento del análisis.

Las variaciones a nivel estromal están justificadas por las alteraciones bioquímicas y mecánicas que tienen lugar en la cirugía de la catarata mediante facoemulsificación del cristalino. El hecho de que estas cirugías de estos pacientes en concreto no hayan sido cirugías complicadas, implica que el edema corneal se ha resuelto en el tiempo previsto y no ha afectado al epitelio. Sería interesante estudiar el comportamiento del epitelio bien en cirugías complicadas o en otro tipo de cirugía ocular. El Cirrus OCT se perfila como un instrumento válido en posteriores desarrollos de esta línea de investigación.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Clark A, Morlet N, Ng JQ, Preen DB, Semmens JB. Whole Population Trends in Complications of Cataract Surgery over 22 Years in Western Australia. *Ophthalmology* 2011;118:1055–1061.
2. Erie JC, Baratz KH, Hodge DO, et al. Incidence of cataract surgery from 1980 through 2004: 25-year population-based study. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1273–1277.
3. Narayanan R, Gaster RN, Kenney MC. Pseudophakic corneal edema: a review of mechanisms and treatments. *Cornea* 2006; 25:993–1004.
4. Lundberg B, Jonsson M, Behndig A. Postoperative corneal swelling correlates strongly to corneal endothelial cell loss after phacoemulsification cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2005;139:1035–1041.
5. Maldonado MJ, López-Miguel A, Nieto JC, Cano-Parra J, Calvo B, Alió JL. Reliability of noncontact pachymetry after laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4135–4141.
6. Ishibazawa A, Igarashi S, Hanada K, et al. Central corneal thickness measurements with Fourier-domain optical coherence tomography versus ultrasonic pachymetry and rotating Scheimpflug camera. *Cornea*. 2011;30:615–619.
7. Wylegala E, Dobrowolski D, Nowińska A, Tarnawska D. Anterior segment optical coherence tomography in eye injuries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009.247:451–455.
8. Jarrín E, Jaumandreu L, Leal M, Márquez C, Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G. Correlación tomográfica histológica de imágenes de OCT-SA. In: Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, Díaz Llopis D, eds, *Tomografía de coherencia óptica*. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2011.;119-121.
9. López-Miguel A, Correa-Pérez ME, Miranda-Anta S, Iglesias-Cortiñas D, Coco-Martín MB, Maldonado MJ. Comparison of central corneal thickness using optical low-coherence reflectometry and spectral-domain optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg*.2012 May;38(5):758-764.

10. Correa-Pérez ME, López-Miguel A, Miranda-Anta S, Iglesias-Cortiñas D, Alió JL, Maldonado MJ. Precision of high definition spectral-domain optical coherence tomography for measuring central corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Apr 6;53(4):1752-1757.
11. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1:307–310.
12. 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.
13. Boxer Wachler BS, Krueger RR. Agreement and repeatability of pupillometry using videokeratography and infrared devices. *J Cataract Refract Surg.* 2000 Jan;26(1):35-40.
14. Bhan A, Bhargava J, Vernon SA, Armstrong S, Bhan K, Tong L, Sung V. Repeatability of ocular blood flow pneumotometry. *Ophthalmology.* 2003 Aug;110(8):1551-1554.
15. Miglior S, Albe E, Guareschi M, Mandelli G, Gomasasca S, Orzalesi N. Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of ultrasonic pachymetry measurements of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol.* 2004 Feb;88(2):174-177.
16. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2000 Dec;107(12):2278-2282.
17. Maldonado MJ, Ruiz-Oblitas L, Munuera JM, Aliseda D, García-Layana A, Moreno-Montañes 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
18. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Statistical methods for conducting agreement (comparison of clinical tests) and precision (repeatability or reproducibility) studies in optometry and ophthalmology. *Ophthalmic & Physiological Optics.* 2011; 31: 330–338

19. Spitzer RL, Endicott J. Psychiatric rating scales. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry (Kaplan H, Freeman A & Sadock B, editors), Williams & Wilkins: New York, 1980;pp. 2015–2031.
20. DelMonte, D, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J Cataract Refract Surg 2011; 37:588–598.
21. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. Stat Methods Med Res 1999; 8: 135–160.
22. Altman DG ,Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. The Statistician 1983; 32: 307–317.
23. Bland JM, Altman DG. Measurement error and correlation coefficients. BMJ1996; 313:41-42.
24. Bland M. An introduction to medical statistics. 3rd ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2000;268-275
25. Moreno-Montañes J, Maldonado MJ, García N, Mendiluce L, García-Gómez PJ, Seguí-Gómez M. Reproducibility and clinical relevante of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. IOVS 2008 March;49:968-974.
26. Maldonado MJ, Nieto JC, Piñero DP. Advances in technologies for laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK) surgery. Expert Rev Med Devices 2008; 5:209–229
27. López-Miguel A, Nieto JC, Díez-Cuenca M, Piñero DP, Maldonado MJ. Agreement of non-contact pachymetry after LASIK: comparison of combined scanning-slit/Placido disc topography and specular microscopy. Eye 2010; 24:1064–1070.
28. Li YJ, Kim HJ, Joo CK. Early changes in corneal edema following torsional phacoemulsification using anterior segment optical coherence tomography and Scheimpflug photography. Jpn J Ophthalmol.2011 May;55(3):196-204.
29. Behndig A, Lundberg B. Transient corneal edema after phacoemulsification: comparison of 3 viscoelastic regimens. J Cataract Refract Surg.2002 Sep;28(9):1551-6.

30. Torres LF et al. In vivo architectural analysis of 3.2 mm clear corneal incisions for phacoemulsification using optical coherence tomography. J Cataract Refract Surg 2006; 32:1820–1826
31. Fine IH, Hoffman RS, Packer M. Profile of clear corneal cataract incisions demonstrated by ocular coherence tomography. J Cataract Refract Surg 2007; 33:94–97.
32. Elkady B, Piñero D, Alio JL. Corneal incision quality: Microincision cataract surgery versus microcoaxial phacoemulsification. J Cataract Refract Surg 2009; 35: 466–474
33. Sobottka Ventura AC, Wälti R, Böhnke M Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery. Br J Ophthalmol 2001;85:18–20.
34. Bland JM, Altman DG. Measurement error. BMJ 1996; 313:744
35. Bland JM, Altman DG: Measurement error proportional to the mean. BMJ 1996;313: 106