

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



**INFLUENCIA DE LA CÓRNEA EN LA
MEDIDA DE LA PRESIÓN
INTRAOCULAR CON DISTINTOS
SISTEMAS TONOMÉTRICOS**

Tesis Doctoral

Marco Sales Sanz

Madrid 2010

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

**INFLUENCIA DE LA CÓRNEA EN LA MEDIDA
DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR CON
DISTINTOS SISTEMAS TONOMÉTRICOS**

Tesis Doctoral

Marco Sales Sanz

Director

Dr. Miguel A. Teus Guezala, Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad
de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid.

D. Miguel Ángel Teus Guezala, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá, como Director de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICA

Que el trabajo titulado *"INFLUENCIA DE LA CórNEA EN LA MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR CON DISTINTOS SISTEMAS TONOMÉTRICOS"* realizado por **D. Marco Sales Sanz** reúne los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veinte de abril de dos mil diez.

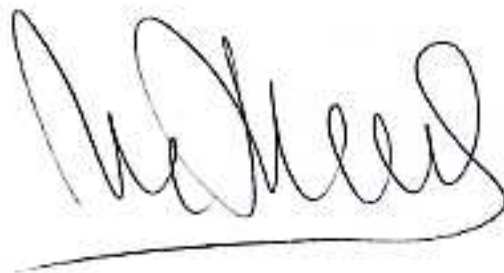


D. Manuel Sánchez Chapado, Catedrático de Urología y Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **D. Marco Sales Sanz**, titulado "*INFLUENCIA DE LA CÓRNEA EN LA MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR CON DISTINTOS SISTEMAS TONOMÉTRICOS*", sido realizado en el Departamento de Cirugía y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veinte de abril de dos mil diez.



A mi madre. A quien le debo todo.

A mi padre. Por ser un ejemplo constante.

A mi hermana. Por estudiar Medicina para poder hablar en la cena.

A Haery. Por alegrarme cada mañana.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Teus, por su apoyo constante y por estar siempre disponible incluso para los pequeños detalles.

A mi madre, por enseñarme a disfrutar de las cosas bien hechas. Por permitirme compartir con ella el fabuloso mundo de la Oftalmología. Por haberme enseñado de una forma fácil todo lo que a ella le costó muchísimo esfuerzo.

A mi padre, por su continua insistencia en terminar la tesis.

A Carolina, por su ayuda en hacer comprensible este trabajo.

Al equipo de estadística del Ramón y Cajal, en especial a Javier y Ana, y a Juanmi, por su ayuda con el desarrollo estadístico.

Al Dr. Colmenero, que pese a no trabajar en el campo de esta tesis doctoral, ha sido un verdadero maestro.

ÍNDICE GENERAL

	Página
INTRODUCCIÓN.....	1
1. Neuropatía óptica glaucomatosa	2
1.1. Concepto de glaucoma	2
1.2. Epidemiología del glaucoma	2
1.3. Clasificación etiológica del glaucoma	4
1.4. Hipertensión ocular	4
2. Patogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa	6
2.1. Anatomía del nervio óptico	6
2.2. Anatomía de la cabeza del nervio óptico	7
2.3. Apariencia clínica de la CNO	10
2.4. Morfología de la CNO glaucomatosa	11
2.4.1. Patrones de disco	11
2.4.2. Signos vasculares	15
2.4.3. Cambios peripapilares	16
2.5. Mecanismo de daño glaucomatoso	17
2.5.1. Excitotoxicidad	18
2.5.2. Mecanismo mecánico	18
2.5.3. Mecanismo vascular	19

2.5.4. Alteraciones bioquímicas	19
3. Factores de riesgo para desarrollo de glaucoma	20
3.1. Factores demográficos (raza, edad y sexo)	20
3.1.1. Raza	20
3.1.2. Sexo	22
3.1.3. Edad	22
3.2. Antecedentes familiares	22
3.3. Refracción	23
3.4. Factores sistémicos	23
3.5. Paquimetría	25
3.6. PIO	26
4. Métodos diagnósticos	27
4.1. Perimetría	27
4.1.1. Campo visual normal	28
4.1.2. Defectos glaucomatosos	29
4.1.3. Tipos de perimetría	31
4.1.3.1. Cinética manual:	31
4.1.3.2. Estática automatizada	32
4.2. Morfológicos	32
4.2.1. Oftalmoscopia	32

4.2.2. Fotografía CFNR	33
4.2.3. Polarimetría láser	33
4.2.4. Láser confocal de barrido	34
4.2.5. Tomografía de coherencia óptica	35
4.3. Tonometría	35
4.3.1. Fisiología del humor acuoso	35
4.3.2. PIO “normal” y distribución de la PIO en la población general	38
4.3.3. Factores que influyen en la PIO	39
4.3.3.1.Largo plazo	39
4.3.3.1.1. Genética	39
4.3.3.1.2. Edad	39
4.3.3.1.3. Sexo	40
4.3.3.1.4. Raza	40
4.3.3.1.5. Error refractivo	40
4.3.3.2.Corto plazo	41
4.3.3.2.1. Variación diurna	41
4.3.3.2.2. Variación postural	42
4.3.3.2.3. Ejercicio físico	42
4.3.3.2.4. Parpadeo y movimientos oculares	42
4.3.3.2.5. Condiciones sistémicas	43

4.3.3.2.6. Factores ambientales	43
4.3.3.2.7. Tóxicos y fármacos	44
4.3.4. Tipos de tonometría	44
4.3.4.1.Indentación – Schiøtz (TIS)	44
4.3.4.1.1. Principio físico	44
4.3.4.1.2. Descripción del Tonómetro	45
4.3.4.1.3. Técnica de medida	46
4.3.4.1.4. Fuentes de error	46
4.3.4.1.5. Tonografía	47
4.3.4.1.6. Capacidad de medir la rigidez ocular	48
4.3.4.1.7. Otros tonómetros de indentación: Analizador de Respuesta Ocular (ORA)	48
4.3.4.2.Aplanación – Goldmann (TAG)	50
4.3.4.2.1. Principio físico	50
4.3.4.2.2. Descripción del Tonómetro	52
4.3.4.2.3. Técnica de medida	53
4.3.4.2.4. Fuentes de error	53
4.3.4.2.5. Otros tonómetros de aplanación	54
4.3.4.2.6. Tonómetro de no contacto	55
4.3.4.3.Contorno dinámico – Pascal (TCD)	56
4.3.4.3.1. Principio físico	56

4.3.4.3.2. Descripción del Tonómetro	58
4.3.4.3.3. Técnica de medida	59
4.3.4.3.4. Fuentes de error	60
4.4. Estudio de la cornea	61
4.4.1. Histología corneal	61
4.4.2. Medida del espesor corneal central – Paquimetría	63
4.4.2.1.Métodos de paquimetría	64
4.4.2.1.1. Paquimetría óptica convencional	64
4.4.2.1.2. Paquimetría ultrasónica	64
4.4.2.1.3. Paquimetría óptica topográfica	65
4.4.2.1.4. Paquimetría con tomografía de coherencia óptica	65
4.4.2.1.5. Paquimetría con microscopía especular	66
4.4.2.1.6. Paquimetría con microscopía confocal	66
4.4.2.2.Relación PIO-ECC	67
4.4.3. Biofísica corneal	71
4.4.3.1.Modulo de Elasticidad. Ley de Elasticidad	71
4.4.3.2.Histéresis corneal (HC)	74
4.4.3.3.Analizador de respuesta ocular (ORA)	76
4.4.4. Cirugía refractiva	80
4.4.4.1.Tipos de cirugía refractiva corneal	80

4.4.4.1.1. Cirugía de superficie	80
4.4.4.1.2. Cirugía bajo colgajo estromal	81
4.4.4.2.Respuesta corneal a la cirugía refractiva	82
4.4.4.3.Modificación de la medida de la PIO con tonometría de aplanación por la cirugía refractiva.	84
4.4.4.3.1. Cirugía de superficie	84
4.4.4.3.2. Cirugía bajo colgajo estromal	87
4.4.4.4.Modificación de la medida de la PIO con tonometría de contorno dinámico por la cirugía refractiva.	91
4.4.4.4.1. Cirugía de superficie	91
4.4.4.4.2. Cirugía bajo colgajo estromal	91
4.4.4.5.Modificación de la medida de la PIO con tonometría de indentación por la cirugía refractiva.	92
4.4.4.5.1. Tonómetro de Schiøtz	92
4.4.4.5.2. Analizador de Respuesta Ocular	92
HIPÓTESIS	96
OBJETIVOS	98
MATERIAL Y MÉTODOS	100
1. Población muestral	101
2. Criterios generales de selección	101
3. Técnica quirúrgica	103
3.1 Técnica LASIK	103

3.2 Técnica LASEK	104
4. Medida de la PIO	106
4.1. Medida con TAG	106
4.2. Medida con TCD	106
4.3. Medida con TIS	107
5. Estudio estadístico	107
5.1. Diseño de los estudios	108
5.1.1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIO con el TAG (patrón oro) y los otros dos métodos de medida (TCD y TIS) en pacientes normales.	108
5.1.2. Comparar el efecto del ECC, del tipo de cirugía, de la edad y de la K sobre la medida de la PIO con los distintos tonómetros.	108
5.1.3. Estudiar las diferencias en los valores de rigidez ocular entre los pacientes normales y los operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.	109
5.1.4. Estudiar la correlación entre el valor de rigidez ocular y el ECC tanto en pacientes normales como operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.	109
RESULTADOS	111
1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIO con el TAG (patrón oro) y los otros dos métodos de medida (TCD y TIS) en pacientes normales	112
1.1. Correlación entre TAG y TCD	113

1.2. Correlación entre TAG y TIS	114
1.3. Correlación entre TCD y TIS	116
2. Comparar el efecto del ECC, del tipo de cirugía, de la edad y de la K sobre la medida de la PIO con los distintos tonómetros	117
2.1. Con TAG	121
2.2. Con TCD	123
2.3. Con TIS	124
3. Estudiar las diferencias en los valores de K entre los pacientes normales y los operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.	125
4. Estudiar la correlación entre el valor de rigidez ocular y el ECC tanto en pacientes normales como operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.	129
DISCUSIÓN	130
1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIO con el TAG (patrón oro) y los otros dos métodos de medida (TCD y TIS) en pacientes normales	131
2. Comparar el efecto del ECC, del tipo de cirugía, de la edad y de la K sobre la medida de la PIO con los distintos tonómetros	133
2.1. Con TAG	133
2.2. Con TCD	139
2.3. Con TIS	142
3. Estudiar las diferencias en los valores de rigidez ocular entre los pacientes normales y los operados de cirugía refractiva, tanto LASIK	145

como LASEK.	
4. Estudiar la correlación entre el valor de rigidez ocular y el ECC tanto en pacientes normales como operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.	147
CONCLUSIONES.....	149
BIBLIOGRAFÍA.....	153
RESUMEN EN INGLÉS.....	198

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
INTRODUCCIÓN	
Fig 1. Tonómetro de Schiøtz	46
Fig 2. Gráfica de medida con ORA. La línea verde representa la presión intraocular que es medida en 2 momentos, uno cuando pasa por primera vez por el estado de aplanación, y la segunda cuando regresa tras una leve indentación. La diferencia entre estas presiones, representa la histéresis corneal.	50
Fig 3. Tonómetro de Goldmann	52
Fig 4. Imagen de la medida con TAG. Deben coincidir los márgenes internos de ambos semicírculos.	53
Fig 5. Tonómetro de Contorno Dinámico	59
Fig 6. Imagen de toma de medida con el TCD. Se debe alinear el centro del tonómetro con el círculo que transparenta el iris formado en en la cornea.	60
Fig 7. Histéresis elástica. Una misma fuerza aplicada sobre un cuérpo elástico produce un estiramiento diferente en función de la dirección del proceso (si es de carga o de descarga).	75
RESULTADOS	
Tabla 1: Estadísticos descriptivos para el sexo, edad, defecto refractivo y ECC en el grupo de pacientes no operados.	112
Tabla 2: Estadísticos descriptivos de los valores de PIO con TAG, TCD y TIS en el grupo de pacientes no operados.	113

Fig 8: Representación grafica de Bland-Altman para el TAG y el TCD.	114
Fig 9: Representación grafica de Bland-Altman para las medidas de PIO con el TAG y el TIS.	115
Fig 10: Representación grafica de Bland-Altman para las medidas de PIO con el TCD y el TIS.	116
Tabla 3: Coeficientes de correlación de Pearson para cada una de las comparaciones entre los distintos tonómetros.	117
Tabla 4: Estadísticos descriptivos para el sexo, edad, defecto refractivo y ECC en la muestra general, incluyendo los pacientes normales, operados de LASIK y operados de LASEK.	118
Tabla 5: Estadísticos descriptivos de los valores de PIO con TAG, TCD y TIS en la muestra general, incluyendo los pacientes normales, operados de LASIK y operados de LASEK.	119
Tabla 6: Estadísticos descriptivos para el sexo, edad, defecto refractivo y ECC en el grupo de pacientes operados de LASIK	119
Tabla 7: Estadísticos descriptivos de los valores de PIO con TAG, TCD y TIS en el grupo de pacientes operados de LASIK	120
Tabla 8: Estadísticos descriptivos para el sexo, edad, defecto refractivo y ECC en el grupo de pacientes operados de LASEK	120
Tabla 9: Estadísticos descriptivos de los valores de PIO con TAG, TCD y TIS en el grupo de pacientes operados de LASEK	121
Tabla 10: Resultados numéricos de la formula multivariante para TAG.	122
Tabla 11: Resultados numéricos de la formula multivariante para TCD.	123

Tabla 12: Resultados numéricos de la formula multivariante para TIS.	124
Tabla 13: Estadísticos descriptivos del valor de K en la muestra general, y en los 3 grupos del estudio, pacientes no operados, operados mediante LASIK y operados mediante LASEK.	125
Fig. 11: Distribución de la K en pacientes normales	126
Fig. 12: Distribución de la K en pacientes operados mediante LASIK	127
Fig. 13: Distribución de la K en pacientes operados mediante LASEK	128

ABREVIATURAS

AV	Agudeza Visual
CCR	Factor Constante Corneal (<i>Corneal Constant Factor</i>)
CRF	Factor de Resistencia Corneal (<i>Corneal Resistance Factor</i>)
D	Dioptría
DS	Desviación Estandar
ECC	Espesor Corneal Central
HC	Histéresis Corneal
K	Rigidez Ocular
LASIK	Keratomileusis In Situ Asistida con Laser (<i>Laser in Situ Keratomileusis</i>)
LASEK	Queratectomía Sub-Epitelial Asistida con Láser (<i>Laser Assisted Sub-Epithelial Keratectomy</i>)
mm	Milímetro
MMC	Mitomicina C
mmHg	Milímetro de mercurio
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
ORA	Analizador de Respuesta Ocular (<i>Ocular Response Analyzer</i>)
PIO	Presión intraocular
PRK	Queratectomía Fotorefractiva (<i>Photorefractive Keratectomy</i>)
RNFL	Capa de Fibras Nerviosas Retinianas (<i>Retinal Nerve Fiber Layer</i>)
TAG	Tonometría de Aplanación de Goldmann
TCD	Tonometría de Contorno Dinámico
TNC	Tonometría de No Contacto
TIS	Tonometría de Indentación de Schiøtz
µm	Micra métrica

INTRODUCCIÓN

1. Neuropatía óptica glaucomatosa

1.1. Concepto de glaucoma

Se define glaucoma como un conjunto de enfermedades caracterizadas por un daño del nervio óptico asociado a una pérdida del campo visual ¹. Clásicamente se ha referido al glaucoma como una patología ocular debida al aumento de la presión intraocular (PIO). Actualmente el término glaucoma no corresponde a una enfermedad aislada, sino que incluye un conjunto amplio de patologías con características clínicas e histopatológicas muy diversas. El denominador común de los glaucomas es como dice su definición la atrofia óptica. Esta atrofia óptica es consecuencia de distintos factores de riesgo, entre los que destaca el aumento de la PIO. Sin embargo, el aumento de la PIO no implica necesariamente la existencia de daño glaucomatoso, y al contrario, existen glaucomas con la PIO dentro de valores normales. El daño del nervio óptico se produce a nivel de la capa de células ganglionares y de fibras nerviosas de la retina (CFNR), en la cabeza del nervio óptico, en el área peripapilar y, en el nervio óptico propiamente dicho.

El daño morfológico del nervio óptico se manifiesta como daño funcional en el campo visual. Este daño se puede estudiar mediante la perimetría o campimetría.

1.2. Epidemiología del glaucoma

El glaucoma es una de las causas más frecuentes de ceguera en el mundo, constituyendo un importante problema de salud pública. Es la segunda causa en frecuencia de ceguera después de las cataratas, con una incidencia global en el mundo entre 0.47-8% ²⁻⁵. Su prevalencia en el mundo es de 90.8 millones de personas, de las cuales 9.6 millones son glaucomas secundarios, 48.1 millones son

glaucomas de ángulo cerrado y, 33.1 millones son de ángulo abierto. A nivel mundial más de 6.7 millones de personas sufren ceguera bilateral por glaucoma, y sólo en Europa, es el responsable del 2.5-8% de los casos de ceguera². Se estima que en el 2010, 4.5 millones de personas estará ciegos por glaucoma de ángulo abierto y 3.9 millones por el de ángulo cerrado⁶.

La prevalencia de glaucoma en España es del 2.1%⁷, similar a otros países de características demográficas similares, con raza predominantemente caucásica, como los Estados Unidos de América (EEUU), Australia y otros países europeos, en los que sitúa entre el 1.3 y 3.1%⁸⁻¹².

La prevalencia aumenta en relación con la edad, siendo esta uno de los principales marcadores de riesgo. Más del 90% de los pacientes con glaucoma tienen más de 55 años. Esto hace que en países desarrollados, exista un gran aumento de pacientes con riesgo de desarrollo de glaucoma. La prevalencia del glaucoma globalmente parece afectar más a mujeres. Existen variaciones también según la raza, siendo más frecuente en personas de raza negra, entre el 4.1 y el 8,8%^{12,13}. Las personas de origen hispánico también tiene una mayor prevalencia, del 1,9%¹⁴. La prevalencia entre asiáticos varía notablemente según las distintas poblaciones.

El coste económico del glaucoma tiene un impacto considerable, dependiendo del grado de desarrollo del país. En EEUU el gasto en tratamiento para glaucoma es de hasta 2,5 billones de dólares anuales¹⁵.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los criterios que justifican un programa de screening son: la enfermedad ha de ser un problema de salud importante; la enfermedad debe poder ser reconocida antes de que los síntomas aparezcan; los métodos de screening disponibles han ser apropiados, aceptables y razonablemente seguros; los tratamientos disponibles se han de iniciar lo antes

posible; y el coste del screening ha de ser aceptable. Estos criterios los cumple el glaucoma. La detección precoz no sólo permitiría mejorar la calidad de vida de los pacientes, sino que además reduciría el gasto farmacéutico de forma considerable¹⁶. Sin embargo todavía no existen programas de screening generalizados a la población.

1.3. Clasificación etiológica del glaucoma

Clásicamente se han clasificado los glaucomas en “primarios” y “secundarios”. Esta clasificación es arbitraria ya que todos los glaucomas se deben a una anomalía bien congénita o adquirida. Los “primarios” son aquellos en los que la anomalía que condiciona el aumento de la PIO está limitada a la cámara anterior o al ángulo iridocorneal, sin contribución aparente de otras anomalías oculares o sistémicas. Son generalmente bilaterales con componente genético importante. Los “secundarios” son aquellos que tienen un claro evento predisponente ocular o sistémico. Pueden ser uni o bilaterales, y con un componente fundamental congénito o adquirido.

El mayor conocimiento actual de la patología glaucomatosa, permite hacer una clasificación etiológica, que si bien es más compleja y todavía incompleta, permite un mejor diagnóstico, tratamiento y manejo de los glaucomas.

1.4. Hipertensión ocular

Se define hipertensión ocular (HTO) como aquella situación clínica en la que los valores de PIO son mayores que el límite alto de la normalidad, considerado 21 mmHg sin ninguna evidencia de lesión glaucomatosa (la morfología de la papila óptica, las pruebas funcionales como el campo visual y las pruebas estructurales como la Heidelberg Retinal Tomography (HRT), el analizador de capa de fibras

nerviosas por polarimetría láser (GDx) o la tomografía de coherencia óptica (OCT) son normales) y no tener otra patología ocular o estar en tratamiento corticoideo. El término fue acuñado en los años 70 para distinguir a las personas con mayor riesgo de desarrollar un GCAA¹⁷⁻¹⁹. Actualmente los hipertensos oculares junto con los casos en los que existe una morfología papilar o una alteración campimétrica sugestiva de glaucoma precoz (tabla 2), se denominan “Sospechosos de glaucoma”, término acuñado por Schaffer en 1977²⁰. En EEUU la prevalencia de HTO está entre el 4-10% de personas mayores de 40 años²¹⁻²⁵. Para considerarse HTO la paquimetría o el espesor corneal central (ECC) debe ser normal, ya que como luego describiremos, unos valores altos de ECC produce alteraciones en la medida de la PIO con los tonómetros habituales, y por tanto no sería un verdadero “sospechoso de glaucoma”. Entre los 5 y 15 años de evolución, un 1% anual de HTO desarrollarán un GCAA²⁶⁻³⁵. Existen otros factores que aumentan el riesgo de progresión a GCAA como son el ECC igual o menor de 555 μm , ascendencia africana, edad avanzada, antecedentes familiares de glaucoma, aumento de la relación excavación / papila vertical, signos de dispersión pigmentaria o pseudoexfoliación, aumento de la desviación estándar patrón en la perimetría automática de Humphrey o coexistencia de alteraciones oculares o sistémicas que aumentan el riesgo de desarrollar daño glaucomatoso (Ej. diabetes mellitas, hipertensión arterial, hipotiroidismo, enfermedad cardiovascular, miopía, migraña o vasoespasmio).

2. Patogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa

2.1. Anatomía del nervio óptico

El nervio óptico o segundo par craneal está constituido por los axones de las células ganglionares de la retina. Estos axones se unen en el polo posterior del ojo formando la papila o disco óptico. Continúan su trayecto en dirección posterior hacia el quiasma, constituyendo el nervio óptico. Una vez decusados los axones provenientes de la retina nasal en el quiasma, el conjunto de axones pasa a denominarse cintilla óptica, y se continúan hasta hacer sinapsis en el cuerpo geniculado lateral del tálamo. Desde el cuerpo geniculado lateral parten los axones que constituyen las radiaciones ópticas, y que van a hacer sinapsis en la corteza visual occipital.

La longitud del nervio óptico es variable, entre 25 y 55 mm. Anatómicamente se puede dividir en cuatro porciones:

- La porción intraocular, aquella observable mediante oftalmoscopia, y en la que vamos a observar los cambios patológicos que ocurren en el glaucoma.
- La porción intraorbitaria situada dentro del cono muscular orbitario hasta el ápex orbitario.
- La porción intracanalicular, la que pasa a través del conducto óptico del esfenoides.
- La porción intracraneal, situada en el espacio subaracnoideo hasta el quiasma óptico.

El nervio óptico constituye por tanto una prolongación del diencefalo y por ello está recubierto por las envolturas propias del sistema nervioso central o meninges.

2.2. Anatomía de la cabeza del nervio óptico

Como hemos dicho, la porción intraocular, también denominada cabeza del nervio óptico (CNO), papila óptica o disco óptico, no solo es la accesible por oftalmoscopia, sino que además en ella es en la que ocurre y es detectable el daño glaucomatoso. Presenta a su vez, cuatro regiones anatómicas: la capa superficial de fibras nerviosas, la región prelaminar, la región laminar y, la región retrolaminar.

- **Capa de las fibras nerviosas retiniana (CFNR):** Está constituida por los axones de las células ganglionares, entre 770.000 y 1.700.000 axones amielínicos³⁶. Estos están fasciculados por los astrocitos, aislándose del vítreo (membrana limitante interna de Elschnig) y de la arteria y vena central de la retina a nivel de la excavación de la papila (menisco central de Kuhnt). Los axones proceden de toda la retina neurosensorial siguiendo un patrón de distribución radiado característico. Las fibras de la retina nasal se dirigen radialmente hacia la papila óptica. Las fibras nasales a la región macular se dirigen de forma directa hacia la papila, mientras que, las fibras temporales a la mácula y las fibras de hemirretina superior e inferior siguen un patrón arciforme hasta la papila.
- **Región prelaminar:** Discurre a través del espacio coroideo (también denominada porción coroidea) y, se dispone anterior a la lámina cribosa. Histológicamente diferenciamos una parte anterior, donde los astrocitos

tienen un cuerpo delgado formando una malla fibrogliosa que rodea los axones, y una parte posterior con astrocitos de cuerpo grueso que se distribuyen separando los axones en fascículos y aislándolos de la retina (tejido intermediario de Kuhnt) y de la coroides (tejido de Jacoby).

- **Región laminar:** Está constituida por una lámina de tejido conectivo denominada lámina cribosa. Está estructurada en aproximadamente 10 planos de disposición paralela. Contiene un número variable de poros (en torno a 600), con un diámetro medio entre 10 y 100 μm , a través, de los cuales pasan los axones de las fibras nerviosas. Los poros de la lámina cribosa se disponen en cuatro sectores: superior, inferior, nasal y temporal, diferenciándose por el tamaño y el tejido conectivo de los mismos. Los poros de los cuadrantes superior e inferior son mayores en diámetro y en número, y poseen un tejido conectivo más lábil. Esto hace que estos cuadrantes sean más susceptibles a los aumentos de la PIO. Los poros nasales y temporales, son más pequeños y tienen mayor cantidad de tejido conectivo, lo que les hace más resistentes a este daño.
- **Región retrolaminar:** Se extiende desde la parte posterior de la lámina cribosa hasta la entrada de la arteria central de la retina en el nervio óptico. En esta región los fascículos de axones se rodean además de astrocitos, de oligodendrocitos, que formarán vainas de mielina constituyendo las meninges (piamadre, aracnoides y duramadre) y, duplicando el grosor del nervio óptico.

La vascularización del globo ocular y del nervio óptico procede de la arteria oftálmica, primera rama de la arteria carótida interna. La arteria oftálmica se

divide en dos sistemas arteriales: la arteria central de la retina y el sistema ciliar. La arteria central de la retina se introduce en el nervio óptico, para irrigar las capas internas de la retina incluyendo la CFNR. El sistema ciliar se divide en las arterias ciliares anteriores y posteriores. Las arterias ciliares anteriores van a irrigar el segmento anterior del ojo y la superficie ocular. Las posteriores a su vez se dividen en largas y cortas. Las ciliares posteriores largas van a irrigar la porción anterior del globo ocular, anastomosándose con las ciliares anteriores. Las ciliares posteriores cortas van a formar la coriocapilar, y constituyen además un componente fundamental en la irrigación de la CNO.

Analizando particularmente la CNO, la irrigación se distribuye de la siguiente manera: La CFNR se nutre de ramas de la ACR fundamentalmente, que se anastomosan con vasos de la región preliminar. La porción temporal puede nutrirse de vasos cilioretinianos. La región prelaminar se nutre de las arterias ciliares posteriores cortas, tanto de forma directa, como de forma indirecta por ramas de la coroides. La porción laminar se nutre por medio del anillo de Zinn-Haller (estructura perineural formada por anastomosis arteriales circulares provenientes de las arterias ciliares posteriores cortas), vasos piales de la arteria oftálmica y ramas de las arterias ciliares posteriores cortas. Por último, la región retrolaminar, cuya vascularización depende de ramas del anillo de Zinn-Haller y coroides peripapilar, y de vasos piales procedentes de la arteria central de retina, oftálmica y sus colaterales. El retorno venoso depende fundamentalmente de la vena central de la retina, aunque una pequeña parte puede drenar por el sistema coroideo³⁷⁻⁴⁰.

2.3. Apariencia clínica de la CNO

El nervio óptico tiene una morfología oval vertical, variable en tamaño y forma. El tamaño varía tanto interindividualmente (estado descritas diferencias hasta de seis veces el tamaño entre CNO normales), como interracialmente, siendo más pequeño en las personas de raza blanca y, mayor en las de raza negra⁴¹. El área del disco está comprendida aproximadamente entre 0,8 y 5 mm²; encontrando en algún estudio áreas mayores en hombres que en mujeres⁴¹⁻⁴³. El tamaño se influye por los defectos de refracción coexistentes y la longitud axial⁴³. Entre -5.00D y +5.00D los tamaños papilares son similares; las personas con hipermetropía mayor de +5.00D suelen tener papilas pequeñas y, las personas miopes de más de -8.00D suelen presentar tamaños papilares mayores, además de con una morfología diferente⁴².

En su porción central contiene una depresión (la excavación) y un área de palidez correspondiente a la ausencia parcial o total de axones con la visualización de la lámina cribosa. A través de la excavación entran y salen las estructuras vasculares del sistema central de la retina del globo ocular. Al contrario que el disco óptico, la excavación tiene forma oval de disposición horizontal. El tamaño de la excavación es variable y suele ser proporcional al tamaño del canal coroideo.

El tejido entre la excavación y los márgenes de la papila se denomina Anillo Neuroretiniano (ANR). El grosor del ANR es mayor en el cuadrante inferior, seguido del superior, nasal y siendo el temporal el más delgado. Esta disposición se relaciona con la morfología de la lámina cribosa, coincidiendo los sectores con poros de mayor tamaño con los sectores con mayor grosor del ANR. El área del ANR se correlaciona con el área del disco de forma proporcional, siendo por tanto mayor el área del ANR de los discos más grandes⁴⁴⁻⁴⁷. Este hecho se influye por el contorno de la excavación, ya que el área del disco es mayor en los ANR con una

pendiente temporal plana respecto los ANR con una excavación temporal marcada⁴⁷. El área del ANR disminuye con la edad⁴⁸ y con el aumento de la PIO⁴⁹.

2.4. Morfología de la CNO glaucomatosa

El daño glaucomatoso produce una serie de signos característicos en la CNO comunes a todos los tipos de glaucoma. Se produce una pérdida progresiva y asimétrica de las células ganglionares de la retina, alterando la morfología de la papila óptica y produciendo una alteración campimétrica como consecuencia de dichos fenómenos anatómo-fisiológicos. Se pueden dividir en tres categorías: Patrones de disco, signos vasculares y cambios peripapilares:

2.4.1. Patrones de disco

Se ha postulado la hipótesis de que los pacientes con morfologías del disco óptico similares comparten un mismo mecanismo etiopatogénico que los diferenciaría de otros grupos^{50,51}. El GCAA por su morfología papilar se divide en cuatro subtipos: Focal, esclerótico senil, miópico y aumento generalizado de la excavación.

- **Glaucoma focal:** Se produce una pérdida focal o localizada del ANR que se corresponde con un defecto en el campo visual (CV)⁵⁰. Esta afectación focal suele ocurrir en estadios iniciales, y suele afectar a la porción inferotemporal, o menos frecuentemente la superotemporal, dando lugar a un aumento vertical u oblicuo de la excavación^{50,52-60}. El término de glaucoma isquémico focal fue utilizado por primera vez en 1975⁵⁸. Se denominó isquémico por la frecuencia de hemorragias de disco que presentan estos glaucomas y, además por técnica Doppler se han

demostrado alteraciones vasculares en los vasos orbitarios⁵¹. Afecta a pacientes más jóvenes que otros subtipos de GPAA, con una predominancia por el sexo femenino⁵⁰, asociado con patología vascular y con fenómenos de migraña hasta en un 10% de pacientes⁶¹ y también relacionado con un aumento de la agregación plaquetaria⁶². La atrofia focal también se denomina muesca polar o muesca focal. El tejido peripapilar adyacente a la muesca presenta una atrofia parcheada con visión de los vasos coroideos. Los defectos que aparecen en el CV son focales, densos y localizados cerca de la fijación en el lado nasal (generalmente los 5° centrales)⁶³. Los defectos inicialmente respetan el rafe horizontal afectando únicamente a un hemisferio. Cuando progresa el defecto, produce un escotoma arciforme. La PIO es típicamente más baja en este subtipo de glaucoma y para algunos autores⁵⁰ responde en la misma proporción que otros tipos de GPAA al tratamiento médico, siendo más importantes las cifras de PIO en el pronóstico tras el inicio del tratamiento que el diagnóstico.

- **Glaucoma esclerótico senil:** Existe una pérdida difusa de ANR que se observa pálido, una excavación poco profunda y atrofia peripapilar que rodea prácticamente toda la papila con esclerosis coroidea⁶⁴. La atrofia papilar total con esclerosis coroidea permite ver los vasos coroideos. Este fenómeno, característico del glaucoma esclerótico senil se conoce como teselación. El disco óptico muestra de forma característica un aspecto en “sacabocados” como consecuencia de la afectación difusa. La excavación suele ser plana extendiéndose más allá del área de palidez, hecho que se denomina saucerización. El glaucoma esclerótico senil está

en relación con la isquemia crónica secundaria al aumento crónico de la PIO. Los pacientes con glaucoma esclerótico senil tienen mayor frecuencia de eventos cardiovasculares isquémicos. Esto puede reflejarse en el ojo mediante una disminución el flujo sanguíneo en la arteria oftálmica⁵¹. Sin embargo existe una menor frecuencia de hemorragias papilares. La afectación del CV suele mostrar defectos combinados, focales y difusos, poco profundos y con menor afectación del área de fijación.

- **Glaucoma miópico:** En el paciente miope encontramos frecuentemente una morfología distinta del disco óptico. El ojo miope en ocasiones presenta discos ópticos oblicuos o hipoplásicos. Estas alteraciones papilares junto con la atrofia corioretiniana peripapilar y coriorretinosis miópica difusa dificultan la valoración de la papila óptica en los pacientes miopes, y pueden disimular una alteración morfológica glaucomatosa. Si bien, la inserción oblicua de la papila, una excavación suave poco pronunciada y la atrofia peripapilar temporal predisponen a un mayor riesgo de desarrollo de glaucoma, es muy frecuente encontrar estas alteraciones en ojos miopes no glaucomatosos. Los pacientes miopes con adelgazamiento inferior o superior del ANR en ausencia de miopía degenerativa tienen mayor riesgo de desarrollo de glaucoma. Al igual que el glaucoma focal, en el glaucoma miópico es frecuente encontrar valores de PIO dentro de la normalidad, lo que sugiere una mayor susceptibilidad del nervio óptico^{42,65,66}. También como en el glaucoma focal se afectan edades más jóvenes, pero sin embargo existe una mayor predilección por el sexo masculino. Los defectos del CV

pueden ser focales o difusos. Los focales, de predominio inferior y cercanos al área de fijación, aparecen hasta en más de la mitad de los sujetos con glaucoma miópico. También pueden encontrarse defectos temporales y centrocecales.

- **Aumento generalizado de la excavación:** Son papilas con un aumento concéntrico de la excavación, generalmente en sentido inferotemporal o superotemporal⁵⁶, sin muescas. Dado que el adelgazamiento del ANR comienza por la región temporal y progresa hacia los polos, se ha denominado “desdoblamiento temporal”^{54,56}. La pérdida del ANR finalmente progresa hacia el lado nasal. Suelen asociarse con una atrofia difusa de la CFNR^{50,67,68}. Según un estudio publicado, este tipo de apariencia papilar sería más frecuente en fases precoces de la neuropatía glaucomatosa⁶⁷. Son cambios morfológicos difíciles de valorar, y por tanto es esencial en su estudio comparar imágenes sucesivas para valorar cambios. La patogenia se explica por un aumento de PIO. Diferentes estudios han concluido de forma similar, que el aumento de la excavación es el resultado de un valor de PIO superior a la media. Este aumento de la excavación se relaciona con un daño difuso de campo visual, siendo infrecuente encontrar defectos focales y afectación del área de fijación.

Pese a ser una clasificación sencilla, generalmente la gran mayoría de los discos glaucomatosos presentan características de dos o más de los tipos descritos⁶⁹ englobando el cajón de sastre de la morfología “mixta”. Además

la apariencia de la papila en las últimas fases del glaucoma es similar en todos los subtipos⁶⁴.

2.4.2. Signos vasculares

- **Hemorragias de disco:** Las hemorragias en astilla en los márgenes de la CNO son un dato característico de la NOG⁷⁰⁻⁷³. Son más frecuentes en los glaucomas normotensivos que en los GCAA y los sospechosos de glaucoma (35.3%, 10.3% y 10.4% respectivamente)⁷². Suelen localizarse en torno a 2 horas horarias de un defecto de la CNFR⁷⁴. Aunque no patognomónicas de daño glaucomatosos, son un hallazgo muy significativo, ya que pueden ser el primer signo de daño glaucomatoso, previo a defectos en la CFNR, muescas y defectos en el CV⁷⁵⁻⁷⁸. Deben considerarse como un signo de mal control del glaucoma, ya que se asocian frecuentemente con cambios en el CV^{70,71,79-81}.
- **Tortuosidad vascular:** Puede observarse tortuosidad vascular retiniana en estadios avanzados de daño glaucomatoso. Parecen corresponder a asas dilatadas de vasos colaterales, secundarias a la oclusión crónica de los vasos retinianos⁸². Engrosamiento de vasos colaterales ocurren en aproximadamente el 3% de los pacientes con glaucoma precoz-moderado y pueden asociarse con progresión de la atrofia óptica glaucomatosa⁸³.
- **Localización de los vasos papilares:** La susceptibilidad del ANR al daño glaucomatoso depende en parte de la distancia de salida de los vasos papilares a través de la lámina cribosa. A mayor distancia de salida del tronco vascular retiniano central, más marcada será la pérdida de anillo en el cuadrante correspondiente^{84,85}. Esta distancia de separación

existente entre el tronco vascular retiniano y el ANR, condiciona una mayor susceptibilidad local para el desarrollo de daño glaucomatoso. La atrofia peripapilar se relaciona de la misma manera con la distancia de salida de los vasos papilares. A mayor distancia de los vasos con el ANR, mayor grado de atrofia peripapilar asociada en comparación con ojos normales⁴².

2.4.3. Cambios peripapilares

- **Defectos en la CFNR:** Los defectos en la CFNR se observan como áreas cuneiformes oscuras de anchura variable, paralelas a la estriación retiniana normal⁸⁶⁻⁸⁹. Frecuentemente aparecen después de hemorragias de disco y se correlacionan fuertemente con cambios en el CV^{75,86-90}. Pueden aparecer defectos tanto focales como difusos, siendo los difusos más frecuentes en los pacientes con glaucoma que en los HTO y en estos que en los pacientes normales^{91,92}. Su utilidad es fundamentalmente en el diagnóstico precoz del glaucoma⁹³⁻⁹⁵.
- **Atrofia peripapilar:** Se diferencian dos tipos de atrofia peripapilar mediante oftalmoscopia: la atrofia beta o central y, la atrofia alfa o periférica. La atrofia peripapilar alfa o periférica, es una zona hiperpigmentada que puede representar una malposición del pliegue embrionario con una doble capa e irregularidad del epitelio pigmentario de la retina. El límite externo es la retina adyacente y el interno el tejido escleral papilar y los vasos esclerales. La atrofia peripapilar beta o central es debida a la atrofia del EPR y la coriocapilar. La atrofia del EPR produce una pérdida de fotorreceptores secundaria. Se localiza

adyacente a la papila óptica y, se puede diferenciar por su aspecto blanquecino por la visualización de la esclera subyacente. Si la zona beta rodea totalmente la papila, se denomina halo glaucomatoso. Cuando coexiste la zona alfa suele ser externa a la beta. La traducción funcional de la atrofia peripapilar son escotomas, relativos en la atrofia alfa y, absolutos en la atrofia beta⁹⁶. El tamaño, forma y frecuencia de ambas zonas es similar en ojos normales y en ojos con atrofia óptica no glaucomatosa⁹⁷. La ausencia de atrofia peripapilar puede asociarse con un menor riesgo de daño glaucomatoso en pacientes con HTO^{98,99}.

2.5. Mecanismo de daño glaucomatoso

El mecanismo exacto por el cual el aumento de la PIO conduce a la pérdida de células ganglionares de la retina es desconocido. Las células ganglionares se dividen histológicamente en dos grupos: Magnocelulares (M), son aquellas que conectan con conos y bastones y detectan cambios en la percepción del estímulo luminoso, dirigiéndose a través de la vía magnocelular al cuerpo geniculado lateral. Transmiten fundamentalmente movimientos e información escotópica. Corresponden aproximadamente al 10% de las células ganglionares. Y Parvocelulares (P), que conectan casi exclusivamente con conos de la región foveal. Perciben fundamentalmente detalles de color de los estímulos visuales conectando con la vía parvocelular del cuerpo geniculado lateral. Son responsables de la agudeza visual y visión en colores. Representan aproximadamente el 80-90% de las células ganglionares. No existe evidencia absoluta de la predilección del daño glaucomatoso sobre la vía magnocelular, aunque existen algunos estudios en

animales y en cadáver que han encontrado un descenso significativo de esta población celular en pacientes con glaucoma¹⁰⁰⁻¹⁰³.

Las células ganglionares retinianas mueren por mecanismo de apoptosis. La apoptosis es una muerte celular programada sin inflamación. Se puede producir por diferentes causas como radiaciones, isquemia crónica, trauma químico y traumatismo mecánico crónico. Existen cuatro teorías acerca de la causa de apoptosis en las células ganglionares en el glaucoma.

2.5.1. Excitotoxicidad

Existen estudios que encuentran un aumento de glutamato en el vítreo de pacientes glaucomatosos, así como en modelos experimentales con animales¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. El glutamato es un neurotransmisor implicado en la muerte celular por apoptosis, mediada por receptores NMDA.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Se postula que el aumento de la PIO, podría estimular la secreción de glutamato en cantidades tóxicas, siendo especialmente nociva la acción del glutamato sobre las células ganglionares de mayor tamaño¹⁰⁵. Se desconoce si el aumento del glutamato es primario o secundario en la muerte celular en el glaucoma.

2.5.2. Mecanismo mecánico

La PIO, además de ser el primer factor de riesgo en el desarrollo del glaucoma, es el más reconocido en la génesis de la neuropatía óptica glaucomatosa¹¹⁰. Cuanto mayor es la cifra de PIO, mayor es la prevalencia de GCAA. La implicación del aumento de la PIO en el glaucoma es clara: Primero, la disminución de la PIO demostró disminuir la progresión del campo visual en sujetos que presentaban un glaucoma avanzado (AGIS)¹¹¹. Y segundo, en

pacientes con GTN, la reducción de los valores de PIO en un 30%, se asocia a una menor pérdida de CV¹¹². Ese aumento de la PIO, comprimiría los axones contra la lámina cribosa, produciendo un bloqueo en el flujo axonal en sentido anterógrado y retrógrado. La detención del flujo axoplasmático retrógrado, produce la muerte celular y, la degeneración walleriana distal secundaria a dicho proceso lesional.

2.5.3. Mecanismo vascular

Existen estudios que apoyan la hipótesis de la participación de un factor vascular en la patogenia del glaucoma, bien asociado al aumento de la PIO, o como mecanismo independiente. Existen signos angiográficos de isquemia capilar papilar en los pacientes con glaucoma¹¹³. Además, se han observado defectos en la vasodilatación coroidea en pacientes glaucomatosos¹¹⁴⁻¹¹⁶. Existen estudios que demuestran también reducciones en el flujo arterial retrobulbar, así como fallos en la autorregulación vascular^{117,118}. Estos acontecimientos vasculares podrían explicar la entrada en apoptosis.

2.5.4. Alteraciones bioquímicas

El daño oxidativo parece tener un papel muy importante en la lesión celular glaucomatosa^{119,120}. Experimentalmente, se ha observado que el aumento de PIO se asocia a un desequilibrio de radicales libres y aumenta el estrés oxidativo retiniano. Este estrés oxidativo parece estar mediado por el N-metil-D-Aspartato (NMDA). Su exceso condiciona un aumento de calcio intracelular y producción de superóxido (O_2^-), metabolito básico en la producción de peroxinitrito ($OONO^-$) el cual es tóxico para las células y activador de la apoptosis de las

células ganglionares de la retina. Sin embargo algún estudio ha demostrado cierta invulnerabilidad de las células ganglionares de la retina tanto in vitro como in vivo, siendo las células amacrinas las fundamentalmente afectadas por la excitotoxicidad por NMDA¹²¹. Además del aumento de iones oxidativos, existe una disminución de factores reductores como el glutatión. También se ha encontrado un aumento del Factor de Crecimiento Transformante β_2 (TGF- β_2) en ojos glaucomatosos. Este factor inhibe la proliferación celular epitelial favoreciendo la síntesis de la matriz extracelular. Así mismo se ha detectado en pacientes con glaucoma un descenso de la actividad de la enzima colagenasa y un aumento de la enzima inhibidora de la metaloproteínasa -1 en el humor acuoso. Se produce por tanto un desequilibrio entre síntesis y degradación de colágeno a favor de la acumulación de colágeno. Este desequilibrio puede traducirse en la pérdida de células de la malla trabecular y acumulación de colágeno a dicho nivel.

3. Factores de riesgo para desarrollo de glaucoma

Existen distintos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de patología glaucomatosa. Los principales son los factores demográficos, los antecedentes familiares y la cifra de PIO.

3.1. Factores demográficos (raza, edad y sexo)

3.1.1. **Raza:** El GCAA es más prevalente en la raza negra^{122,123}. Según el Baltimore Eye Survey la prevalencia en la raza negra, en algunos grupos de edad era 6 veces mayor que en la raza blanca^{12,124}. Además presentan HTO y glaucoma a edades más tempranas, tienen una progresión más rápida y

con mayor riesgo de ceguera por glaucoma¹²⁵⁻¹²⁹. Todos estos hechos están probablemente influidos por la relación de la raza con otros factores de riesgo:

- Parámetros morfológicos del disco óptico: El área del disco óptico de personas de raza negra es más grande tanto en sujetos sanos como glaucomatosos respecto a la raza blanca^{48,130-132}. El cociente excavación/papila era significativamente mayor en sujetos negros sanos, hipertensos oculares y GCAA recientemente diagnosticados^{48,130,133,134}. Estudios con polarimetría láser han comprobado un espesor menor de la CFNR¹³⁵, y un menor ANR en sujetos de raza negra⁴⁸. Sin embargo, a pesar de tener discos ópticos más grandes y con más poros en la lámina cribosa, no hay evidencias de que tengan menor cantidad de tejido conectivo de soporte¹³⁶.
- Presión intraocular: La PIO según algunos estudios es mayor en sujetos de raza negra sanos, hipertensos oculares y con GCAA^{129,137,138} respecto a sujetos de raza blanca. Sin embargo en otros estudios^{111,133} no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Los sujetos de raza negra tienen un menor ECC¹³⁹, que por sí se relaciona con un mayor desarrollo de patología glaucomatosa.
- Refracción: En la raza negra hay una mayor prevalencia de GCAA y sin embargo una baja prevalencia de defectos refractivos. Esto sugeriría la teoría de que la mayor sensibilidad en la raza negra a padecer GCAA es independiente del defecto refractivo, o que en el caso de que exista una asociación, ésta sea muy débil¹⁴⁰.

3.1.2. **Sexo:** Estudios de incidencia y prevalencia, muestran una tendencia hacia un mayor riesgo de desarrollar un glaucoma en hombres que en mujeres^{141,142}.

3.1.3. **Edad:** La incidencia de daño glaucomatoso aumenta con la edad en los diferentes tipos de glaucoma a excepción de las formas congénitas y juveniles. Con la edad ocurren tres factores que pueden estar relacionados con la mayor incidencia de glaucoma: La proporción de axones de células ganglionares disminuye a partir de los 50 años, siendo de unos 50.000 axones por año¹⁴³, por lo que en sujetos con glaucoma la pérdida será mayor. Además, las cifras de PIO aumentan con la edad y, la proporción de HTO que acaban desarrollando GCAA aumenta igualmente con el envejecimiento, por lo que la edad podría constituir por sí misma un factor de riesgo para desarrollo de glaucoma.

3.2. Antecedentes familiares

Los familiares de pacientes con GCAA tienen mayor riesgo de desarrollar glaucoma¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Casi el 50 % de los pacientes con GCAA y el 43% de los HTO tienen antecedentes familiares de glaucoma¹⁴⁷. Esta asociación familiar puede deberse a factores genéticos, ambientales o a una combinación de ambos¹⁴⁵. En algunos tipos de glaucoma se ha identificado la localización de genes asociados con estas patologías¹⁴⁸; El glaucoma primario de ángulo abierto juvenil se transmite de forma autosómica dominante y, se asocia al gen MYOC, relacionado con el locus GLC1A¹⁴⁹. El glaucoma pigmentario o síndrome de dispersión pigmentaria, se ha asociado a dos locus en el cromosoma 7q36 y en el cromosoma 18q11-21¹⁵⁰. Por

último, el glaucoma congénito, el más directamente relacionado con patología genética, se asocia a el GLC3A (cromosoma 2p21) y al GLC3B (cromosoma 1p36)¹⁵¹. Aun así existen casos no relacionados con las mutaciones descritas, por lo que deben existir otras asociaciones todavía no conocidas.

3.3. Refracción

Existe una asociación entre el defecto refractivo, fundamentalmente miópico, y la prevalencia de GPAA. Así la miopía es más frecuente en HTO, GCAA, GTN¹⁵². Y al contrario, existe una mayor prevalencia de glaucoma en pacientes miopes¹⁵³. Esta asociación entre miopía y glaucoma se ha relacionado con la mayor longitud axial de los ojos miopes. Esta mayor longitud se asocia a un aumento proporcional de la fuerza sobre la esclera y, por tanto, sobre la lámina cribosa, lo que podría explicar el daño axonal¹⁵⁴.

La hipermetropía también se considera factor de riesgo, ya que en sospechosos de glaucoma, la ausencia de hipermetropía actuó como factor pronóstico para el desarrollo de defectos en el campo visual¹⁵⁴. Aún así, existen estudios que no han encontrado relación significativa entre defecto refractivo y GCAA¹⁴⁰.

3.4. Factores sistémicos

Como ya se ha comentado, puede existir daño glaucomatoso con cifras de PIO normales, destacando el GTN. En él, los factores vasculares parecen tener una importancia patogénica mucho mayor. Hay tres grandes factores de riesgo vasculares:

- **Diabetes mellitus (DM):** Independientemente de su relación causal con el glaucoma neovascular secundario a retinopatía diabética proliferativa, los

estudios sobre su relación con el GCAA son contradictorios. Muchos estudios encuentran una relación significativa entre la prevalencia de GCAA y la presencia de DM¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Otros por el contrario niegan dicha relación^{27,158,159}. Estos resultados contrarios pueden deberse a los diferentes criterios de selección de los pacientes. Por ejemplo en el estudio de Framingham¹⁵⁹ se incluyeron los pacientes que padecían retinopatía diabética, mientras que el Baltimore Eye Study¹⁴⁵ incluyó todos los pacientes que declararon ser diabéticos. Además los pacientes diabéticos se realizan revisiones oftalmológicas más frecuentes, lo que puede condicionar un sesgo observacional¹⁴⁰. Sin embargo el estudio de Róterdam encuentra una asociación estadísticamente significativa entre GCAA y pacientes con diagnóstico nuevo de DM¹⁵⁶. Tampoco está claro si la relación entre DM y GCAA es secundaria a un aumento de la PIO en los pacientes diabéticos, o independiente de la misma^{157,160}.

- **Presión arterial:** La relación entre la presión arterial y el glaucoma es compleja. Se postula que, inicialmente la hipertensión arterial (HTA) podría tener un efecto protector sobre el glaucoma, ya que existe un aumento del flujo arterial que condicionaría una mayor perfusión del nervio óptico. Sin embargo según progresa el daño vascular secundario a la hipertensión arterial, se produce un aumento de las resistencias vasculares al flujo, condicionando una menor presión de perfusión y produciendo el daño de los axones de las células ganglionares¹⁶¹. Sin embargo, pese a lo esperable por lo comentado anteriormente respecto al GTN, la HTA solo ha demostrado una relación significativa con el GCAA y no con el GTN¹⁵⁶. A su vez, también existen estudios que relacionan la hipotensión arterial sistémica y la

prevalencia de GCAA^{138,162}. La disminución de la presión arterial sistólica, produce una disminución en la presión de perfusión, que puede producir una lesión isquemia del nervio óptico. Existen estudios que demuestran que la mayoría de los pacientes no sufren daño glaucomatoso tras un súbito descenso de la presión sanguínea, sin embargo los pacientes con glaucoma sí podrían correr un mayor riesgo de empeorar su lesión¹⁶³.

- **Fenómenos vasoespásticos:** Existen estudios contradictorios acerca de la relación de los fenómenos vasoespásticos (Fenómeno de Raynaud y migraña con el GCAA con resultados contradictorios¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Si existe relación entre la migraña y el GTN⁶¹.

Aún conocidas las relaciones previamente descritas, todavía no se conoce el mecanismo exacto de daño de las células ganglionares en el glaucoma, ni de que forma exactamente los distintos factores de riesgo afectan a esta patología.

3.5. Paquimetría

El Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) demostró que los pacientes con córneas más finas presentaban un mayor riesgo para el desarrollo de daño glaucomatoso en comparación con sujetos con córneas más gruesas¹⁶⁷. No es claro en la actualidad el verdadero mecanismo fisiopatogénico. Por una parte este riesgo aumentado puede ser debido a una infraestimación en la medida de PIO siendo la PIO real mayor y lesiva por tanto, para el nervio óptico. Pero, también se puede suponer que sujetos con una cornea fina presenten asimismo una esclera más fina, con una lámina cribosa más débil, con una mayor susceptibilidad al daño por la PIO. Es conocida, como se ha descrito anteriormente, la relación entre la mayor longitud

axial de los ojos miopes y una esclera más delgada. Experimentalmente, en modelos animales miopes, se ha observado un adelgazamiento de la esclera posterior, con una distribución y contenido de colágeno y de glucosaminglucanos diferente a los ojos normales. Esto condiciona una menor rigidez del tejido escleral y una menor resistencia a la fuerza generada por la PIO sobre las paredes del globo ocular^{168,169}.

El daño glaucomatoso del nervio óptico está relacionado con un ECC menor a la media¹⁷⁰(carmen 161,162). Existe controversia sobre la relación entre la progresión del daño glaucomatoso y el ECC. Hay autores que concluyen que no existe relación entre el ECC y el desarrollo y progresión del glaucoma independiente de la influencia del ECC sobre las lecturas tonométricas. Otros autores, encuentran que el ECC es un factor de riesgo predictor de la afectación del CV en pacientes con glaucoma preperimétrico^{171,172}. Los pacientes con menor ECC tenían mayor riesgo de desarrollar alteraciones perimétricas durante el periodo de tiempo de seguimiento, de forma que valores de ECC de 40 μm por debajo de la media, conllevaba un 60% de riesgo de desarrollo de daño glaucomatoso en el CV, concordando estos resultados con los del OHTS¹⁷³.

3.6. PIO

La presión intraocular es el factor de riesgo principal en el glaucoma. Hay que destacar que aún así, no es per se diagnóstico de glaucoma, sino un factor adicional asociado al estudio morfológico de la papila y al estudio del campo visual. El rango de PIO considerado normal en la población se sitúa entre 10 y 21 mmHg, con una media de 16 mmHg y una desviación estándar de 3 mmHg. Hasta un 30-50% de los pacientes con glaucoma tiene cifras de PIO iniciales menores de 22 mmHg¹¹⁴.

Los grandes estudios multicéntricos (OHTS, AGIS, CIGTS y EMTG) han demostrado no solo que la incidencia de GCAA aumenta según se incrementan las cifras de PIO, sino que también que la reducción de las cifras de PIO disminuye la incidencia de nuevos casos y enlentece o detiene la progresión del glaucoma ya existente.

Las fluctuaciones de la PIO, tanto a corto como a largo plazo se asocian a una mayor progresión del glaucoma, tanto mayor cuanto más amplio sea el rango de variación de las fluctuaciones^{174,175}.

Dado que la PIO no es el único factor en el desarrollo de glaucoma, es de suponer que el daño glaucomatoso en los pacientes con cifras de PIO normales, depende de una mayor susceptibilidad del nervio óptico ante cifras y variaciones menores de la PIO¹⁴⁰.

4. Métodos diagnósticos

El daño glaucomatoso como hemos dicho, se caracteriza por un daño morfológico que se manifiesta por afectación de las pruebas funcionales.

4.1. Perimetría

La perimetría es la exploración funcional básica del nervio óptico en el glaucoma, y su alteración representa la afectación de los haces axonales del nervio óptico. Es básica en el diagnóstico y en el seguimiento. Hay que destacar que la afectación del CV ocurre cuando existe una pérdida de hasta el 50% de las fibras nerviosas. Estadios previos de daño glaucomatoso, denominado glaucoma pre-perimétrico, pueden detectarse mediante la exploración morfológica de la CNO.

4.1.1. Campo visual normal

El CV puede considerarse didácticamente según la analogía de Traquair como una “isla de visión rodeada de un mar de oscuridad”. Esta analogía se representa cuantitativamente por líneas a distintos niveles alrededor de la isla (isópteras) o por la altura de los distintos puntos de visión (sensibilidad).

La costa de la isla representaría los límites del campo visual, que generalmente mide aproximadamente 60° nasales y superiores, 70-75° inferiores y 100-110 temporales desde fijación. La forma por tanto es un óvalo horizontal con una depresión inferonasal. El tamaño del CV puede afectarse fácilmente por variable tanto fisiológicas como de la propia prueba, por lo que va a ser más útil en el diagnóstico las alteraciones de la forma que del tamaño total.

Los picos y valles de la isla corresponden con áreas de mayor o menor sensibilidad del CV. Estos puntos pueden determinarse fijando la menor intensidad del estímulo necesaria en un punto del CV, o dibujando isópteras con estímulos de menor intensidad luminosa. El área de mayor sensibilidad corresponde al punto de fijación en condiciones fotópicas. Este punto, situado en la fóvea, sería en la analogía de Traquair una alta montaña de ascenso suave rodeada de una gran meseta¹⁷⁶. Ya en límites periféricos la sensibilidad se reduce bruscamente.

Por último, hay que describir la mancha ciega del CV, que corresponde a la papila óptica. En ella, no existen elementos sensoriales retinianos, sino que es solo el conjunto de fibras nerviosas que transportan la información, y por tanto en esa área, no se detecta ningún estímulo luminoso. Se sitúa anatómicamente a unos 10-15° nasales a la fóvea, por lo que la mancha ciega se sitúa a unos 10-15° en el campo visual temporal. En la mancha ciega existen dos partes, un

escotoma absoluto, correspondiente a la CNO, y un escotoma relativo que corresponde a la retina peripapilar que posee una sensibilidad reducida¹⁷⁷.

4.1.2. Defectos glaucomatosos

Los daños del campo visual se pueden definir como: depresión, escotoma y contracción.

- **Depresión:** Es un área de sensibilidad reducida sin área de sensibilidad normal circundante. Puede ser focal (como un escalón nasal) o generalizada (afecta a todo el campo visual y es característica de edad avanzada, pérdida de medios transparentes, miosis y daño glaucomatoso incipiente¹⁷⁸⁻¹⁸¹).
- **Escotoma:** Es un área con ausencia de percepción lumínica rodeada de un área de sensibilidad normal. Estos defectos focales pueden clasificarse en centrales o periféricos, y absolutos (persiste el escotoma pese al aumento de la sensibilidad luminosa) o relativos (desaparece el escotoma con estímulos luminosos más intensos).
- **Contracción:** Es una reducción concéntrica del campo visual. La contracción de las isópteras en la perimetría cinética, como defecto temprano del CV, suele ser más marcada en el campo nasal¹⁸².

El glaucoma presenta unos patrones típicos aunque no patognomónicos de afectación del CV

- **Escotoma paracentral:** son defectos relativos o absolutos localizados en los 10 ° alrededor de la fijación. Pueden ocurrir de forma aislada o asociados a otros defectos.

- **Escotoma arqueado de Bjerrum:** son defectos localizados entre los 10° y los 20° alrededor de la fijación. El escotoma suele comenzar como un área de disminución de sensibilidad alrededor de la mancha ciega (Escotoma de Seidel), que se va extendiendo y profundizando llegando hasta el rafe medio horizontal acercándose a la fijación (incluso 1° de la fijación)^{183,184}. Corresponde a la distribución arcuata de la CFNR.
- **Escalón nasal o de Ronne:** Es una depresión relativa de la sensibilidad de un hemisferio horizontal comparado con el otro, debido a la afectación asimétrica de los haces nerviosos retinianos temporales. Afecta más frecuentemente al hemisferio superior (correspondiente con la más frecuente afectación papilar inferior).
- **Defectos temporales:** Defecto en forma de cuña que se extiende desde la mancha ciega hacia el cuadrante temporal. Representa la lesión de las fibras nerviosas nasales y no respeta la línea media. Es un defecto menos frecuente que los restantes, y suele aparecer de forma tardía^{185,186}.
- **Disminución generalizada de la sensibilidad:** Es como se ha dicho previamente una depresión difusa del umbral visual en el CV y puede ser una forma de daño campimétrico en el glaucoma incipiente.
- **Aumento de la mancha ciega:** Aunque muy inespecífico ya que puede aparecer en individuos normales o en distintas corioretinopatías, también se considera un cambio glaucomatoso precoz del CV.
- **Retracción concéntrica:** Puede preceder a otros defectos del CV¹⁸⁷.

Los defectos más frecuentes en las fases iniciales del glaucoma corresponden generalmente a escotomas paracentrales acompañados de escalón nasal (51%),

seguidos por los defectos paracentrales aislados (26%), escalones nasales aislados (20%) y escalones temporales (3%)¹⁸⁸.

4.1.3. Tipos de perimetría

Existen distintas técnicas de perimetría: por confrontación, cinética manual y, estática automatizada. La perimetría por confrontación tiene poca reproducibilidad por lo que es de poca utilidad en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. La perimetría cinética manual y la estática automatizada son las más utilizadas clínicamente. Se basan en el estudio de la sensibilidad luminosa diferencial, medida mediante un punto luminoso sobre un fondo homogéneamente iluminado.

4.1.3.1. Cinética manual:

En este tipo de perimetría se proyecta un estímulo a lo largo de un meridiano, que se mueve desde la parte de “no visión” (subumbral) del campo visual a la zona de “visión” (supraumbral). Este procedimiento se repite en el resto de los meridianos. Se determinan los puntos del CV con la misma sensibilidad para así unirlos entre sí por líneas denominadas isópteras. Se puede variar el tamaño del estímulo y la luminancia para localizar otras isópteras. El perímetro cinético manual más utilizado es el de Goldmann. La perimetría cinética manual permite determinar fácilmente los límites del CV, sin embargo localiza más difícilmente escotomas. Actualmente ha sido sustituida por la perimetría automatizada.

4.1.3.2. Estática automatizada

Mide la capacidad del ojo para detectar la diferencia de contraste entre el estímulo diana y la luminosidad de la pantalla de fondo. Es más reproducible y más sensible que la perimetría cinética manual para defectos leves del campo visual, por lo que constituye la técnica básica para explorar el campo visual. A diferencia de la manual, requiere menor experiencia del explorador y una mayor experiencia del paciente, poseyendo una curva de aprendizaje más larga para obtener resultados fiables y reproducibles.

4.2. Morfológicos

4.2.1. Oftalmoscopia

Constituye el método fundamental de estudio de la morfología de la cabeza del nervio óptico en el glaucoma. La oftalmoscopia directa no aporta una imagen estereoscópica de la papila, y por tanto tiene limitaciones. La oftalmoscopia indirecta si nos permite ver una imagen estereoscópica de la CNO. Es de especial utilidad la oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura y lente de no contacto ya que, además de la estereopsis, proporciona una gran magnificación de la imagen. La evaluación subjetiva de la papila con oftalmoscopia indirecta ha demostrado una gran variabilidad incluso entre observadores expertos¹⁸⁹⁻¹⁹¹, aunque un estudio encuentra menor variabilidad intraclase con la oftalmoscopia por observador experto que con el análisis de la papila por tomografía de coherencia óptica¹⁹².

4.2.2. Fotografía CFNR

La realización de fotografías de la papila, tanto bidimensionales como estereoscópicas, permite un seguimiento detallado del paciente glaucomatoso. Requieren unos medios transparentes y un fotógrafo con experiencia. Permiten hacer mediciones comparativas entre excavación y palidez^{193,194}, así como mediciones lineales directas de las estructuras de la CNO mediante técnicas planimétricas. Si se complementa con programas de análisis permiten medir áreas, como el área del ANR, la papila o la excavación, tanto global como por sectores. Pese a ser más difícil establecer los límites del ANR en las fotografías bidimensionales, existe un estudio que dice que tanto las fotografías bidimensionales como las estereoscópicas tienen un nivel de precisión muy similar¹⁹⁵. Tiene una limitada reproducibilidad interobservador, lo que dificulta la comparación de los resultados obtenidos. La realización de fotografías con luz aneritra permite observar con mayor detalle los defectos en la CFNR que aparecen como áreas oscurecidas en contraste con el brillo normal de la retina¹⁹⁶.

4.2.3. Polarimetría láser

La polarimetría láser (GDx Laser Diagnostic Technologies, Inc, San Diego) permite la medida del espesor de la CFNR debido a las propiedades birrefringentes de esta capa retiniana¹⁹⁷. La birrefringencia de la CFNR se debe al paralelismo que presentan los axones en esta capa. Se basa en un láser de diodo con una longitud de onda de 780nm. Al atravesar la CFNR, los dos componentes del haz polarizado sufren un desfase entre sí (retardo), que va a ser medido por un detector que va a transformar este desfase en espesor medido en micras. En un estudio en monos se ha estimado que un grado de desfase

corresponde a $7,4 \mu\text{m}^{198}$. El aparato interpreta el perfil tridimensional del espesor de la CFNR en valor absoluto, y lo compara con una base normalizada en función de la edad, representándolo con mapas colorimétricos, y clasifica a los pacientes como sujetos normales, límite o fuera de la normalidad. El GDx no permite medir parámetros morfológicos papilares. Algunas estructuras del segmento anterior como la córnea y el cristalino también poseen propiedades de polarización¹⁹⁹ que pueden influir en el examen con GDx. Para compensar este hecho se ha diseñado un GDx de compensación corneal variable (VCC) que presenta una mayor precisión en la medida del espesor de la CFNR²⁰⁰.

4.2.4. Láser confocal de barrido

Esta técnica se basa en la utilización de un láser de diodo de 670 nm de longitud de onda (HRT II, Heidelberg Retinal Tomograph, Alemania), que realiza una serie de cortes ópticos de la superficie del nervio óptico y de la retina peripapilar. El haz de láser recoge información de un único plano retiniano haciendo un barrido del espesor completo de la retina. Posteriormente se reconstruyen imágenes tridimensionales. Permite medir cuantitativamente parámetros morfométricos del nervio óptico y de la CFNR, como el volumen y forma de la excavación y la superficie del ANR. Los parámetros más significativos son la relación excavación-disco horizontal y vertical y, la relación del área de excavación-disco. También se puede realizar el seguimiento mediante tomografías seriadas, valorando la progresión del área de la excavación en relación con el área del disco. El programa de análisis del aparato dispone de distintas herramientas de análisis multivariante para clasificar a los individuos en normales, límite o glaucomatosos²⁰¹⁻²⁰³.

4.2.5. Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica utiliza una luz infrarroja de coherencia de longitud de onda de 820 nm (OCT, Humphrey Zeiss Instruments, Dublin, CA, USA). Una luz se dirige hacia la retina y otra se dirige hacia un espejo de referencia situado a una distancia conocida. Los ecos que se obtienen tras reflejarse en la retina se comparan con los provenientes del espejo de referencia, produciéndose un fenómeno de interferencia que es captado y medido por un detector. Un sistema de análisis detecta los cambios en reflectividad en las capas retinianas, transformándolos en medidas del espesor y representadas en una imagen anatómica colorimétrica. La OCT permite realizar una medida cuantitativa directa y objetiva del espesor de CFNR así como de las estructuras anatómicas papilares: anillo, disco y excavación²⁰⁴⁻²⁰⁶. La OCT puede detectar adelgazamientos en la CFNR antes de que se detecten alteraciones en el CV.

4.3. Tonometría

La tonometría o medida de la PIO es una exploración fundamental en el diagnóstico y el seguimiento del glaucoma. Actualmente es además el único factor de riesgo sobre el que podemos actuar para tratar el glaucoma. La medida de la PIO en la práctica clínica se realiza de forma indirecta, a través de la córnea. La medida directa, requiere la introducción de un sensor dentro del ojo, procedimiento inaceptable por su agresividad salvo durante los procedimientos quirúrgicos intraoculares.

4.3.1. Fisiología del humor acuoso

El humor acuoso un fluido dinámico esencial para el mantenimiento de las estructuras oculares que ocupa la cámara anterior y posterior del ojo. Se produce por las células del epitelio pigmentario del cuerpo ciliar que lo secretan a la cámara posterior, y circula a través de la pupila hasta la cámara anterior. Deriva del plasma situado en la red capilar de los procesos ciliares. Su diferencia fundamental con el plasma es su mayor tonicidad y acidez, a expensas fundamentalmente de ácido ascórbico, y su práctica ausencia de proteínas. Carece de células debido a la presencia de la barrera hematoacuosa.

Entre otras funciones, se encarga de nutrir algunos elementos del segmento anterior del ojo, como la cornea y el cristalino, ya que son avasculares. Otra función fundamental es el mantenimiento de la PIO. La PIO es el resultado del equilibrio entre la producción y la eliminación del humor acuoso y, la presión venosa episcleral, determinado por la ecuación de Goldmann:

$$P_o = (F/C) + P_v$$

Donde F es la formación del humor acuoso, C es la facilidad de eliminación de humor acuoso y, P_v la presión venosa episcleral.

El humor acuoso se produce mediante transporte activo, difusión y ultrafiltración. El **transporte activo o secreción** es el mecanismo principal de producción, dependiente fundamentalmente de la función de dos enzimas, la Na⁺-K⁺ ATPasa y anhidrasa carbónica. Estos enzimas, generan un gradiente iónico Na⁺-K⁺ que condiciona el paso de la mayor parte del agua que va a

formar el humor acuoso. Mediante transporte activo, además del bombeo de Na⁺ y agua, se transportan otras moléculas como ácido ascórbico y aminoácidos. La **difusión pasiva** permite el paso de moléculas liposolubles debido a un gradiente de concentración a través de las membranas celulares. La **ultrafiltración** permite el paso de moléculas por diferencias de presión hidrostática y gradiente osmótico. Este mecanismo condiciona el paso de agua y moléculas hidrosolubles de pequeño tamaño²⁰⁷.

El humor acuoso se elimina por dos vías, la vía convencional o trabecular y, la vía uveoescleral. No se conoce realmente el grado de participación en la eliminación de cada vía, ni en individuos sanos ni con patología glaucomatosa. Clásicamente se ha dicho que la vía trabecular es responsable del 90% de la eliminación del humor acuoso, y se produce a través del trabeculum en el ángulo iridocorneal. De interior a exterior se diferencian tres capas: retículo uveal, retículo corneoescleral y el tejido yuxtacanalicular. La eliminación del humor acuoso se produce a través de la parte más posterior que está en contacto con el canal de Schlemm, el cual con el paso del tiempo y del fluido se pigmenta, lo que favorece su identificación gonioscópica. Desde el canal de Schlemm, el humor acuoso drena a través del sistema venoso escleral y conjuntival. La vía uveoescleral supuestamente elimina el 10% restante del humor acuoso. Desde el cuerpo ciliar y la raíz del iris, el humor acuoso drena directamente hacia el espacio supraaracnoideo²⁰⁸.

4.3.2. PIO “normal” y distribución de la PIO en la población general

En el contexto del glaucoma, podemos definir PIO normal, como aquella que es, en general, bien tolerada por el nervio óptico. Dado que no todos los ojos responden igual a las distintas cifras de PIO, no se debe dar un valor numérico exacto. Por tanto debemos abordar esta presión normal desde un punto de vista estadístico, estudiando la distribución de la PIO en la población general y observando que cifras son las que condicionan un mayor riesgo de desarrollo de NOG. Estadísticamente en la población general sana, se considera PIO normal, la situada en el rango de 10-21 mmHg^{209,210}. En 1958, Leydhecker et al.²¹¹ midieron la PIO con el Tonómetro de Schiøtz a 10.000 personas sanas, sin enfermedad ocular. Observaron que tenía una distribución gaussiana, desviada hacia los valores más altos. Lo interpretaron como la asociación de dos subpoblaciones, una principal de individuos normales, y otra pequeña de pacientes con glaucoma no previamente detectados. La media de la PIO que observaron fue 15,5 +/- 2,57, situando el límite alto (2 desviaciones estándar de la media) en 20,5. Pero dado que hemos dicho que la curva de gauss está desplazada, no podemos aceptar de forma estricta esos límites, más cuando ya hemos comentado las distintas susceptibilidades individuales a los aumentos de PIO²¹². Otros estudios han llegado a unos resultados similares, con pequeñas diferencias debidas probablemente a distintas poblaciones dianas y a los distintos métodos de tonometría empleados^{209,213-216} pero de momento no podemos establecer unos límites definidos entre valores de PIO normales y patológicos, sabiendo además que existe un subtipo de glaucoma caracterizado por tener la PIO dentro de rangos estadísticamente normales.

4.3.3. Factores que influyen en la PIO

Existen distintos factores que pueden influir en el nivel de la PIO. Podemos clasificarlos en factores que influyen a largo o corto plazo.

4.3.3.1. Largo plazo

4.3.3.1.1. Genética

La PIO parece influirse en la población general por factores hereditarios, probablemente a través de una herencia poligénica y multifactorial²¹⁷⁻²¹⁹. También tienen cifras más altas de PIO los familiares de pacientes con glaucoma^{209,220}

4.3.3.1.2. Edad

En general la PIO aumenta con la edad. Es claramente menor en niños, aunque este dato puede verse afectado por la mala colaboración durante la medida o en caso de hacerse bajo anestesia general, por los fármacos utilizados durante la misma²²¹, o por el propio blefarostato²²². Los distintos estudios han mostrado unos rangos de PIO al nacimiento entre 9,5-11,5 mmHg, con cifras en torno a los 14 mmHg a los 4 años, dependiendo en gran medida del tipo de tonometría, siendo mucho menores con el Tonómetro de Perkins²²³⁻²²⁵. En los adultos de entre 20 y 40 años, la distribución de las cifras de PIO sigue una distribución normal²⁰⁹. A partir de los 40 años, la curva gaussiana empieza a desplazarse como ya he comentado hacia valores más altos. Aunque pueden coexistir distintos factores de confusión que justifiquen este dato,

como la hipertensión arterial, la obesidad o la frecuencia cardiaca, muchos autores encuentran una correlación dependiente positiva entre la edad y la PIO^{215,226-229}. Con la edad disminuye la producción de humor acuoso, por lo que el aumento de la PIO probablemente se deba a una disminución en el drenaje, bien por la vía convencional o por la uveoescleral.

4.3.3.1.3. Sexo

Entre los 20-40 años de edad, las medidas son equivalentes entre ambos sexos. Después de la menopausia, la media de la PIO es levemente mayor en las mujeres²⁰⁹.

4.3.3.1.4. Raza

Existen distintos valores de PIO entre las distintas razas. Se han descrito valores de PIO más altos en personas de raza negra, así como en personas nacidas en África y Asia respecto a las nacidas en Europa o América^{226,230}. Kass et al. Encontraron valores de PIO más bajos entre los indios Zuni respecto a los sujetos control²³¹.

4.3.3.1.5. Error refractivo

Se ha descrito en distintos estudios una relación positiva tanto entre el grado de miopía como la longitud axial con la PIO. Aunque en un estudio en el que se comparaban entre sí ambos ojos de pacientes con anisometropía miópica, no se encontraron diferencias. Los miopes tienen mayor predisposición al desarrollo de glaucoma primario de ángulo

abierto, pero no se sabe si la mayor frecuencia de glaucoma se refleja por una PIO mayor, o si la aparición más temprana del glaucoma es debida a los valores más altos de PIO^{220,226,232-235}.

4.3.3.2. Corto plazo

4.3.3.2.1. Variación diurna

Al igual que otros parámetros corporales, la PIO varía a lo largo del día. Estas variaciones son aproximadamente entre 3-6 mmHg, existiendo generalmente un pico máximo por la mañana, bien a primeras horas, o antes del mediodía^{236,237}. Además de este pico máximo, se han observado fluctuaciones a lo largo de todo el día^{238,239}. Se postula que esta dependencia con el ritmo circadiano tiene que ver con el ritmo circadiano del cortisol, ya que presentan curvas similares, y porque la alteración en el ritmo del cortisol produce a su vez una alteración en el ritmo circadiano de la PIO^{240,241}. También se ha postulado que el aumento nocturno de la PIO se deba al cambio a la posición de supino para dormir, ya que en supino aumenta la presión venos episcleral y por tanto la dificultad al drenaje del humor acuoso²⁴².

En el glaucoma existe una alteración de la variabilidad diurna de la PIO, con variaciones por encima de 10 mmHg, llegando en casos hasta aumentos de 30 mmHg. También hay casos de glaucoma en los que prácticamente no hay variabilidad en la PIO, produciendo curvas de presión planas^{239,243}.

4.3.3.2.2. Variación postural

Existen variaciones según la postura, con cambios entre 0,3-6 mmHg al pasar de sentado a supino. Progresivamente tras el cambio se va compensado ese aumento por mecanismos de autorregulación. En el glaucoma existe una mayor variación postural, más duradera, probablemente debida a alteración en los mecanismos de autorregulación^{244,245}.

4.3.3.2.3. Ejercicio físico

El ejercicio puede aumentar o disminuir la PIO en función del tipo de ejercicio físico que se trate. El ejercicio prolongado como correr, en general disminuye la PIO^{246,247}. Se han descrito diferentes mecanismos por el cual se produce este descenso^{248,249}. Aquellos ejercicios que condicionan movimiento de valsalva, producen un aumento de la PIO, al igual que tocar instrumentos de viento²⁵⁰.

4.3.3.2.4. Parpadeo y movimientos oculares

La presión externa sobre el ojo, lógicamente aumenta la PIO. La presión aplicada durante el parpadeo, aumenta hasta 10 mmHg la PIO, mientras que el rascado de los párpados puede llegar a aumentar la PIO hasta 90 mmHg²⁵¹. Los movimientos oculares, en caso de estrabismo restrictivo como en la orbitopatía tiroidea, aumentan la PIO al mover el ojo en la dirección contraria al músculo afectado²⁵².

4.3.3.2.5. Condiciones sistémicas

La hipertensión arterial se ha relacionado con un aumento de la PIO^{215,216,227,228,230,253,254}. Otros factores sistémicos que se asocian a aumentos de la PIO son la obesidad, la frecuencia cardiaca, la hipertermia y la concentración de hemoglobina^{215,227,228,255}.

Además de la relación descrita con el cortisol en el ritmo circadiano, la PIO tiene otras influencias hormonales: aumenta por la acción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la hormona de crecimiento (GH) y los glucocorticoides, y disminuye por la acción de la progesterona, los estrógenos, la hormona coriónica (hCG) y la relaxina^{256,257}. La influencia por las hormonas sexuales femeninas no condiciona variaciones a lo largo del ciclo menstrual, sin embargo sí disminuye la PIO levemente durante el embarazo.

Los pacientes diabéticos también poseen cifras más altas de la PIO²⁵⁸.

4.3.3.2.6. Factores ambientales

La exposición a aire frío produce una disminución de la PIO probablemente asociada a una disminución de la presión venosa episcleral²⁵⁹.

La ingravidez produce un aumento brusco de la PIO, por desplazamiento cefálico de los compartimentos líquidos intra y extravasculares²⁶⁰.

4.3.3.2.7. Tóxicos y fármacos

Independientemente de los fármacos antiglaucomatosos, la PIO se ve afectada por drogas como el alcohol, la cafeína, el tabaco y los cannabinoides, y fármacos sistémicos como los anticolinérgicos o antiepilépticos.

4.3.4. Tipos de tonometría

Existen básicamente tres tipos de tonometría, cada una de ellas con un tonómetro de referencia, dependiendo del tipo de deformación que producen en la cornea: la tonometría de indentación, que produce una deformación en forma de cono truncado, la de aplanación, que simplemente aplanar la córnea en un área determinada, y la de contorno dinámico, en la que no existe deformación de la cornea y mide la presión intraocular por equivalencia de contornos.

4.3.4.1. Indentación – Schiøtz (TIS)

4.3.4.1.1. Principio físico

Cuando el vástago del tonómetro indenta la cornea, aumenta artificialmente la presión intraocular en reposo (P_0) a un nuevo valor (P_t). El Tonómetro mide P_t y por lo tanto se debe convertir el resultado a P_0 en función de una escala determinada para cada peso. Este calibrado se estimó inicialmente comparándolo con la presión medida por canulación directa en ojos enucleados, mediante una cámara artificial que simulaba la órbita.

El cambio de P_0 a P_t es el reflejo de la resistencia de los tejidos oculares al desplazamiento de un volumen determinado de líquido. El valor

matemático a estos cambios lo aportaron los trabajos de Friedenwald, que desarrollo una fórmula empírica de relación lineal entre el logaritmo de la presión y el volumen de cambio determinado para un ojo^{261,262}. La fórmula de cálculo de la presión de Friedenwald contiene una constante K, que él denominó coeficiente de rigidez ocular, y que representa la resistencia a la distensión de los tejidos oculares. Para calcular K, creó un nomograma, mediante el cual se puede estimar K mediante dos medidas de la presión obtenidas con dos pesos distintos^{261,263-265}. La presión obtenida por este método, ha sido corroborada por posteriores estudios que lo comparan con tonómetros de aplanación. Las tablas creadas en 1948 para una K de 0,0245, son las que han demostrado una mayor precisión de medida en comparación con la tonometría de aplanación de Goldmann²⁶⁶⁻²⁶⁸.

4.3.4.1.2. Descripción del Tonómetro

El Tonómetro tiene una base que se apoya sobre la superficie de la cornea con el paciente en decúbito supino. La base tiene un orificio central por el cual pasa un vástago que indenta la cornea. Según el grado de indentación producido, el vástago desplaza una aguja que marca un valor en una escala. El vástago lleva incorporado una pesa de 5,5 g, y se le pueden sumar otras pesas hasta 7,5g, 10g y 15g.



Fig. 1. Tonómetro de Schiøtz

4.3.4.1.3. Técnica de medida

Se realiza con el paciente en decúbito supino y con anestesia tópica. Se le pide que fije un objeto en dirección vertical completamente y abriendo suavemente los párpados, se sitúa la base del Tonómetro sobre la córnea. Se ve el valor que marca la aguja en la escala y se anota. En caso de situarse entre dos valores, debe registrarse el valor intermedio. Generalmente se mide inicialmente solo con la pesa de 5,5g incorporada y solo en caso de lecturas menores a 4 se añade más peso. Se compara el valor registrado con la tabla para ese peso y se obtiene la cifra de PIO. Para calcular la rigidez ocular es necesario realizar 2, o mejor 3, medidas con pesos diferentes para luego sobre el nomograma de Friedenwald trazar la recta que une los 3 puntos y ver donde corta el porta-ángulos que representa el coeficiente de rigidez ocular (K).

4.3.4.1.4. Fuentes de error

Lo primero que hay que tener en cuenta es que la tonometría de indentación asume que todos los ojos responden de la misma forma a la

indentación, ya que la fórmula tiene un valor de K constante. Por tanto cualquier factor que altere el valor de K producirá errores en la medida de la PIO. Para ello, se puede corregir cada medida según el nomograma de Friedenwald para aislar el efecto de la rigidez ocular según se ha descrito en el apartado anterior.

Otro factor que influye en la medida es el radio de curvatura corneal, ya que un radio de curvatura mayor condiciona un mayor volumen de líquido desplazado. Durante la calibración y el desarrollo de las fórmulas matemáticas de Friedenwald y de Moses, se observó como las dos constantes de la formula principal de calculo de la presión, tenían una correlación estadísticamente significativa con el radio de curvatura corneal, mientras que no tenían relación con el espesor corneal central^{263,269}.

Otro factor que influye en la medida es el efecto tonográfico. Al desplazar una cantidad grande de humor acuoso por la indentación ejercida, se produce un aumento de la PIO. Como la eliminación por la vía convencional es presión y tiempo dependiente, si la indentación se mantiene en el tiempo, puede producir una disminución el valor de la PIO.

4.3.4.1.5. Tonografía

La tonografía es un método de medida cuya utilización en la actualidad queda limitada al campo de la investigación. Realiza un registro de PIO en un periodo de tiempo variable, durante el cual se indenta el ojo. Se realiza con un tonómetro Schiøtz electrónico, el cual lleva a cabo un

estudio de la variación de presión intraocular durante el tiempo de registro que suele estar en torno a cinco minutos. La indentación produce un aumento de la PIO. Como la vía de eliminación convencional del humor acuoso es PIO dependiente, durante la prueba esta aumenta y se refleja una disminución en la medida de la PIO. Se obtiene un registro de PIO que muestra las posibles alteraciones existentes en la eliminación de humor acuoso. La facilidad de eliminación de humor acuoso se expresa en microlitros por minuto por mmHg, estando el valor normal comprendido entre 0.22-0.28 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$.

4.3.4.1.6. Capacidad de medir la rigidez ocular

Una ventaja del TIS es que es el único tonómetro que es capaz de calcular la rigidez ocular. Para calcularla como hemos comentado previamente son necesarias al menos 2 medidas obtenidas con distintos pesos, y con ellas trazar una recta en el nomograma de Friedenwald. Friedenwald estableció que la K media es de 0,0245 aunque posteriormente la modificó por 0,0215. Las tablas de PIO realizadas con el primer valor (tablas de 1948) se aproximan más a los valores obtenidos con la tonometría de aplanación de Goldmann.^{263,264,266,267}

4.3.4.1.7. Otros tonómetros de indentación: Analizador de Respuesta Ocular (ORA)

El analizador de respuesta ocular (Ocular Response Analyzer, ORA) determina las propiedades biomecánicas de la córnea por medio de la relación existente entre la fuerza aplicada y el desplazamiento que se

produce sobre la superficie corneal. En función de la respuesta corneal mide la PIO y la histéresis corneal. Este dispositivo emite pulsos de aire de 20 ms que van a producir un desplazamiento corneal con la consiguiente aplanación y posterior leve concavidad. Tras esta aplanación, al cesar la fuerza, se produce la recuperación de la curvatura-convexidad corneal, pasando nuevamente por un nuevo momento de estado de aplanación. Mediante un detector de colimación electro-óptica, el dispositivo es capaz de detectar el momento en que ocurre el estado de aplanación, registrando a su vez la presión que está siendo ejercida para la aplanación durante el aumento y el descenso de la fuerza del aire. Para diferenciar entre las propiedades biomecánicas de la córnea y la PIO, el ORA utiliza un método que elimina las posibles interferencias entre estos dos parámetros en una única medida. Se llevan a cabo pares de medida, ya que una única medida no puede determinar la independencia de las propiedades corneales y de PIO. Las dos medidas se realizan en 20 milisegundos, de forma que se asegura que no influyen factores externos como el pulso ocular o los movimientos oculares. Ambas medidas de la presión son distintas dadas las propiedades viscoelásticas de la córnea. La diferencia entre ambas medidas representa la histéresis corneal, y la media de ambas presiones la PIO. Podemos considerarlo por tanto como un tonómetro de indentación por aire.

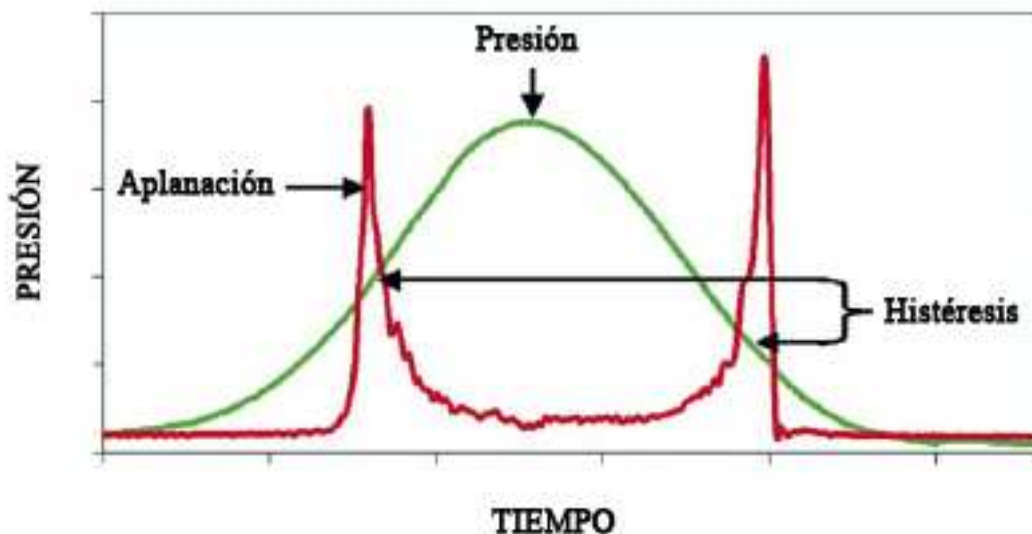


Fig. 2. Gráfica de medida con ORA. La línea verde representa la presión intraocular que es medida en 2 momentos, uno cuando pasa por primera vez por el estado de aplanación, y la segunda cuando regresa tras una leve indentación. La diferencia entre estas presiones, representa la histéresis corneal.

Una diferencia fundamental entre el ORA y el TIS es que la indentación producida por el TIS es constante, mientras que la producida con el ORA es progresiva, y además sólo realiza medidas cuando la córnea pasa por el estado de aplanación a la ida y a la vuelta de la indentación.

4.3.4.2. Aplanación – Goldmann (TAG)

4.3.4.2.1. Principio físico

Se basa en el principio de Imbert-Fick,^{270,271} según el cual, una fuerza externa aplicada sobre una esfera (W), es igual a la presión en la esfera (P_t) por el área aplanada (A).

$$W = P_t \times A$$

Para que se cumpla esta ley, la esfera debe ser infinitamente fina, perfectamente elástica y, flexible, y seca. Factores que no cumple la cornea, ya que: es esférica, no es completamente elástica y presenta cierta resistencia a ser aplanada (E), no es infinitamente fina, lo que produce que la superficie externa de aplanación (A) sea distinta de la superficie interna aplanada (A₁), y además, dada la presencia de la lágrima existe cierta tensión superficial (S). Por lo tanto la fórmula aplicada a la cornea varía:

$$W + S = P_t A_1 + E$$

Cuando A₁ vale 7,35 mm², las fuerzas opuestas de rigidez corneal (E) y tensión de superficie (S) se anulan respectivamente. Goldmann desarrolló su dispositivo de medida con un diámetro de 3.06 mm, ya que para ese A, A₁ es de 7,35 mm². Además una fuerza de 0.1 g aplicada sobre el tonómetro corresponde a 1 mm Hg.

Como el volumen de líquido desplazado por un área aplanada de 3,06 mm es de 0,5 mm³, puede considerarse a efectos prácticos que no existe efecto tonográfico. En la práctica clínica, se asume que el ojo se comporta como una esfera perfecta.

Durante los estudios de Goldmann, se desconocía la relación entre espesor corneal central (ECC) y PIO. Goldmann y Schmidt realizaron la

modificación de la fórmula de Imbert-Fick en función de una paquimetría media, calibrado el tonómetro para 520 micras²⁷¹. Como luego veremos este es el principal inconveniente de la tonometría de aplanación, ya que requiere conocimiento del ECC para evitar sobreestimaciones o infraestimaciones de la PIO.

4.3.4.2.2. Descripción del Tonómetro

La punta del tonómetro es un biprisma de plástico con el que se aplanan la córnea. Está montado sobre la lámpara de hendidura, de la que recibe la fuente de luz, permitiendo además al observador mirar a través del centro del biprisma. Cada prisma de la punta, al recibir la luz, transforma el círculo de aplanamiento en dos semicírculos. Estos dos semicírculos se superponen cuando el diámetro de córnea aplanada es de 3,06 mm. La punta del tonómetro está unida mediante una varilla a la base del tonómetro que contiene los mecanismos para ejercer y reflejar la fuerza de aplanamiento sobre la córnea.



Fig. 3. Tonómetro de Goldmann

4.3.4.2.3. Técnica de medida

Se realiza tras aplicación de anestesia tópica y tinción de la película lacrimal con fluoresceína. Se ilumina la punta del tonómetro con la luz cobalto de la lámpara de hendidura. Se apoya suavemente la punta del tonómetro sobre la córnea hasta ver aparecer los dos semicírculos, y se gira la rueda del tonómetro hasta que los márgenes internos de los semicírculos entran en contacto entre sí. Cuando el tonómetro está bien situado se aprecian los movimientos de los semicírculos debidos al pulso ocular. Debe medirse el punto medio del ciclo.

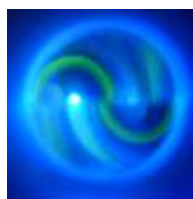


Fig. 4. Imagen de la medida con TAG. Deben coincidir los márgenes internos de ambos semicírculos.

4.3.4.2.4. Fuentes de error

La altura del menisco lacrimal puede alterar la medida, de forma que meniscos grandes sobrestiman la medida. Una diferencia en el tamaño de ambos semicírculos también tiende a dar lecturas de PIO más elevadas.

Un ECC distinto al utilizado para la calibración de tonómetro también produce lecturas equivocadas de la PIO, de forma que las corneas más gruesas sobreestiman la PIO, y las finas la infraestiman²⁷². Analizaré con más de detalle esta relación más adelante.

El poder dióptrico corneal también influye en la medida, aumentando la PIO 1 mmHg por cada 3 dioptrías²⁷³. El astigmatismo también influye, dependiendo además del eje del mismo. Por cada 4 dioptrías de astigmatismo, se sobrestima 1 mmHg en los astigmatismos en contra de la regla y se infraestima 1 mmHg en los astigmatismos a favor de la regla. Para evitar esta influencia se puede o hacer la media entre las mediciones de cada eje, o situar la línea entre los prismas a 45° del eje de mayor potencia corneal^{274,275}.

El contacto prolongado de la punta del tonómetro puede producir tinción corneal con la fluoresceína por desepitelización, así como una disminución de la PIO, produciendo por ambos casos una lectura incorrecta de la misma.

4.3.4.2.5. Otros tonómetros de aplanación

Tonómetro de Perkins: La única diferencia con el tonómetro de Goldmann, es que no se coloca en la lámpara de hendidura. La fuente de luz está incorporada en el propio tonómetro²⁷⁶. Su principal ventaja es el contrapeso que lleva y que permite la toma de la PIO en pacientes encamados.

Tonómetro de Draeger: Es como el de Perkins, pero utiliza una punta distinta, y la fuerza de aplanación en vez de ejercerse de forma manual, se ejerce de forma mecánica.

Tono-pen: Es una variante moderna del tonómetro de Mackay-Marg. Mide la fuerza necesaria para mantener aplanada la cornea mediante un émbolo nivelado con una funda, de forma que la influencia de la rigidez ocular es transmitida a la funda, y por lo tanto el émbolo solo mide la PIO²⁷⁷. La medición se realiza de forma electrónica. Toma entre 4 y 10 mediciones, mostrando la media junto con el grado de variabilidad entre las medidas²⁷⁸. Es el más preciso de todos los tonómetros basados en el de Mackay-Marg.

Pneumotonómetro: Se basa también en el tonómetro de Mackay-Marg, en el sentido en el que el sensor, en este caso un chorro de aire, mide la PIO transfiriendo la influencia de la fuerza requerida para doblar la cornea a otra estructura. El sensor es una boquilla cubierta con una membrana de silastic, con un diámetro externo de 25 pulgadas, y una cámara interna de 2 mm. Comienza a medir al apoyarse sobre la cornea y la va aplanando progresivamente, cada vez con mayor diámetro. Cuando sobrepasa los 2 mm de la cámara interna, la fuerza necesaria para doblar la cornea ocurre a expensas de la boquilla y no del sensor, lo que produce una caída en el registro, correspondiendo a la PIO real. Puede usarse para realizar un registro continuo^{279,280}. Se ha comunicado en algunos artículos una mayor dependencia del ECC que la TAG²⁸¹.

4.3.4.2.6. Tonómetro de no contacto

Utiliza un chorro de aire que aplanar la cornea, pero no debe confundirse con el pneumotonómetro. Tiene la gran ventaja de que ningún material

entra en contacto con el ojo. El tonómetro crea un chorro de aire a partir del aire de la habitación y lo dirige de forma perpendicular a la cornea. Emite además un haz de luz que se dirige de forma oblicua a la cornea y un sensor capta únicamente los rayos coaxiales recibidos. El chorro de aire, va a alterar la superficie de la cornea, haciendo que los rayos de luz reflejados sean más paralelos. Aunque el grado de deformidad corneal con el chorro de aire es muy variable, se postula que la PIO se registra cuando el aire aplana la cornea, que es el momento en el que más rayos de luz reflejados son paralelos. Las medidas se calibraron en comparación con el tonómetro de Goldmann²⁸²⁻²⁸⁴.

4.3.4.3. Contorno dinámico – Pascal (TCD)

4.3.4.3.1. Principio físico

Es un tonómetro de tercera generación, digital y de contacto. Como hemos visto, los valores obtenidos con el tonómetro de referencia de Goldmann, se influyen en gran medida por las propiedades físicas corneales. La idea de conseguir una medida de la presión que no se viese afectada por las propiedades físicas de la cornea, comienza por idear un dispositivo de detección con una curvatura equivalente a la de esta, para evitar deformidades geométricas.

La cornea, mantiene su forma, siempre que las presiones a ambos lados de todo el ojo sean iguales²⁸⁵. Para idear ese sensor que mantenga esa forma determinada:

Imaginamos un ojo, rodeado en su totalidad por una resina fundida. Esa resina fundida, se somete a una presión p que iguala a la del globo. La

PIO crea una fuerza F sobre las paredes del ojo (cornea y esclera). Si se deja secar esa resina, sin variar las condiciones externas, formara un molde rígido que representara casi de forma equivalente el tamaño y forma del ojo. Si se sustituye un fragmento de esa resina por un sensor de presión, el sensor medirá la presión que F sigue ejerciendo sobre las paredes del globo. Lógicamente este dispositivo hipotético, no es aplicable a la clínica, ya que requiere el aislamiento completo del globo ocular. Para solventar este problema, el aparato se forma, por una punta cóncava, que cubra solo la parte central de la cornea, y tenga la misma curvatura. Al cubrir solo una parte, se crean unas fuerzas tangenciales (σ_t) que hacen que el radio de la zona cubierta ($R_c + \Delta R$) sea mayor que el radio corneal normal (R_c). La igualdad de los radios en la zona central (d) se denomina “condición de enfrentamiento de contorno”. Si se incluye un sensor de presión más pequeño que d , dentro de d , medirá de forma exacta la PIO.

Una vez apoyado el tonómetro, y obtenida la condición de enfrentamiento de contorno, las fuerzas que intervienen en la medida constituyen un equilibrio. Se pueden describir estas fuerzas como:

$$F_{pio} + F_c + F_r + F_{ap} = 0$$

Siendo F_{pio} la fuerza desarrollada por la PIO, F_c la producida por la capilaridad de la película lacrimal, que debido al pequeño hueco que existe entre la cornea y el tonómetro, aumenta considerablemente. F_r representa la fuerza producida por la rigidez corneal, y a diferencia de la

anterior, es muy pequeña, dado a la escasa deformación de la cornea con el enfrentamiento de contorno, respecto a la tonometría por aplanación. Fap corresponde a la fuerza necesaria que hay que aplicar para conseguir apoyar el tonómetro a la córnea²⁸⁶⁻²⁸⁸.

4.3.4.3.2. Descripción del Tonómetro

Como ya se ha comentado la punta del tonómetro es una superficie cóncava que apoya sobre la córnea.

Para los primeros análisis se construyeron tonómetros con puntas con diferentes formas de contorno. En todas ellas, se colocó en el eje óptico de la punta un sensor de presión digital de 1,5 mm. Los prototipos se instalaron en tonómetros de Goldmann estándar, para aprovechar las ventajas de la lámpara de hendidura.

En un primer estudio, se compararon los cambios en la medida de la PIO en el sensor con cada diámetro de la punta, tanto con puntas planas como con puntas de distintos radios de curvatura, todos ellos sometidos a una fuerza de aplanación de 1 gramo (1 en la escala del GAT o 10 mmHg). Se observó que: con la punta plana se producen grandes cambios de presión al cambiar el diámetro del cono, y que con la punta con concavidad, tanto con la de 9,5 mm como con la de 10,5 mm de radio, los cambios en la medida debidos al desplazamiento del volumen intraocular eran menores del 1%, y por tanto despreciables en la medida de la presión.

Otro estudio, compara los cambios detectados en el sensor digital al variar la fuerza de aposición con el tonómetro de aplanación de

Goldmann, de nuevo con la punta plana y distintos diámetros de punta cóncava. Los resultados demostraron grandes cambios en la medida cuando se usaba la punta plana, pero prácticamente no existían entre las presiones medidas bajo una fuerza de aposición de entre 1 y 4 g, cuando se media con la punta cóncava de 9,5 o 10,5 mm de diámetro. Debido a los resultados de este estudio, el primer prototipo de DCT, se construyó con una punta de 10,5 mm bajo una presión de aplanación de 1 g²⁸⁶.

La punta se une a una base donde está el procesador, con una pantalla donde muestra la cifra de PIO, la calidad de la medida, la amplitud del pulso ocular y la frecuencia cardíaca.



Fig. 5. Tonómetro de Contorno Dinámico

4.3.4.3.3. Técnica de medida

Se activa el tonómetro y se apoya sobre la córnea bajo anestesia tópica, alineando la punta del tonómetro con el círculo donde se sitúa el sensor, hasta que comienza a emitir el sonido de medida. Es un sonido que marca ciclos. Hay que medir mínimo 6 ciclos, tras los cuales se separa el tonómetro, y este muestra directamente los resultados de las mediciones.

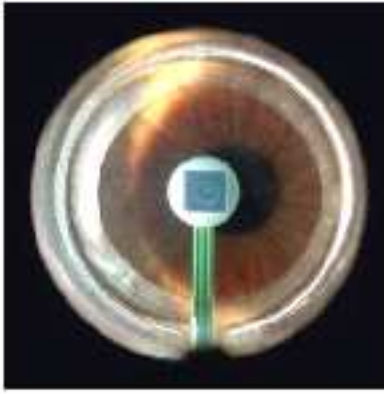


Fig. 6. Imagen de toma de medida con el TCD. Se debe alinear el centro del tonómetro con el círculo que transparenta el iris formado en la cornea.

4.3.4.3.4. Fuentes de error

Están menos estudiados que con los otros tipos de tonómetros. Hasta ahora, sobre el que más se ha publicado es sobre el espesor corneal central, que será analizada su relación más adelante. Como se basa en el enfrentamiento de contornos, es de esperar una menor influencia por las propiedades biofísicas corneales²⁸⁷.

Las medidas de la PIO tomadas con TAG y con TCD, tienen una alta correlación, aunque la TCD muestra valores de PIO más elevados²⁸⁹⁻²⁹⁶. Esto sugiere una diferente calibración de ambos tonómetros, que sin embargo si son capaces de medir el mismo valor con una alta correlación. Probablemente esta diferencia se deba a que TCD fue calibrado con valores manométricos y no enfrentado con la TAG. Feltgen encuentra un valor de PIO real (por canulación directa) más similar obtenido por TCD que obtenido por TAG²⁹⁷.

Varios estudios encuentran correlación entre la medida de la PIO por TCD y el radio de curvatura corneal^{294,295}.

4.4. Estudio de la cornea

4.4.1. Histología corneal

Histológicamente se pueden diferenciar 5 capas en la cornea: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.

Epitelio corneal: es un epitelio plano poliestratificado no queratinizado. Las células se agrupan en capas de 5-7 células de espesor, de las cuáles las células basales presentan capacidad mitótica. Existe una proliferación celular basal continua que permite la integridad del epitelio corneal. La diferenciación celular dura entre 7 y 14 días. Las células del epitelio corneal presentan uniones celulares (GAP junctions), interdigitaciones y desmosomas, además de microvellosidades. Tienen la capacidad de secreción de glucoproteínas y de formar el glucocálix o matriz extracelular. Las células basales epiteliales forman la membrana basal de 50 nm de espesor, compuesta de colágeno tipo IV y laminina fundamentalmente además de otras proteínas. El epitelio corneal representa el 10% del espesor corneal total (0.05 mm-50 μ m).

Membrana de Bowman: está formada por fibras de colágeno tipo I y III, con un espesor medio de 12 μ m. Antiguamente se consideraba parte anatómica del epitelio, con capacidad de regeneración. Actualmente se sabe que esto no ocurre, por lo que se considera una unidad anatómica independiente. Las corneas de los animales por debajo de los primates en la escala evolutiva carecen de membrana de Bowman. Las corneas sin membrana de Bowman presentan un

comportamiento mucho más plástico a la deformación, lo que dificulta la interpretación de las lecturas tonométricas^{298,299}.

Estroma corneal: el estroma está compuesto por una matriz extracelular formada de colágeno y proteoglicanos. Se intercalan fibrillas de colágeno tipo I y V con filamentos de tipo VI. El proteoglicano más importante es la decorina, junto con dermatán sulfato y lumicán asociado con keratán sulfato. Las láminas del estroma anterior son cortas y se intercalan entre las diferentes capas, mientras que las del estroma posterior son largas y gruesas con mínimas interconexiones entre ellas. La transparencia corneal se debe a la ordenación estable de las fibras, la cual proporciona un índice refractivo uniforme y una mínima dispersión de la luz. Los queratocitos forman una red tridimensional, siendo los fibroblastos los que de forma continua forman las diferentes moléculas y proteínas estromales. Además es esencial en la transparencia corneal el que el tamaño de las estructuras del estroma sea menor que la longitud de onda de la luz visible. La transparencia también depende del grado de hidratación corneal que es de aproximadamente un 78%. Esta hidratación es controlada por un epitelio intacto, por la barrera endotelial y por la bomba endotelial $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa. Además la carga negativa estromal (por los glucosaminglucanos) tiende a repeler el agua. Constituye el 90% del espesor corneal.

Membrana de Descemet: Es la membrana basal del endotelio corneal. Su espesor es de 10-12 μm en la época adulta.

Endotelio corneal: Está formado por una monocapa de células hexagonales distribuidas en forma de mosaico. Las células del endotelio corneal no tienen la capacidad de proliferar in vivo, por lo que la cobertura de defectos endoteliales se lleva a cabo a través de la hiperplasia y deformabilidad de las células vecinas.

4.4.2. Medida del espesor corneal central – Paquimetría

La paquimetría consiste en la medida del espesor corneal y constituye uno de los parámetros de conocimiento del estado de salud corneal. El espesor corneal central suele estar entre 410 y 625 μm , con una media de 515 μm en la región central³⁰⁰. Un metanálisis obtuvo como resultado una media de grosor de 534 μm ³⁰¹. El espesor varía según la localización, así la región paracentral superior tiene 574 μm y la paracentral inferior 522 μm . En la periferia corneal, el grosor aumenta hasta 633 μm en la zona superior y 673 μm en la zona inferior. Además las medidas presentan muy bajo grado de asimetría entre ambos ojos, una media de 25 μm de asimetría³⁰⁰. El espesor corneal central (ECC) presenta un componente genético muy fuerte, aunque todavía no se han determinado genes específicos³⁰². El ECC no varía significativamente con la edad, aunque sí puede disminuir el espesor corneal periférico con la edad^{300,301}. Tampoco existen diferencias entre sexos³⁰¹. El ECC no se modifica por las medidas de la queratometría, y no se correlaciona con el defecto refractivo esférico pesar de que la esclerótica sí lo haga^{300,301}. Distintas patologías corneales pueden alterar el espesor corneal en forma de engrosamiento (edema corneal) o adelgazamiento (queratocono). En ellas, la paquimetría supone una medida muy importante en el seguimiento y en algunos casos, como por ejemplo en el edema corneal, como monitorización de la eficacia del tratamiento.

Existen diferentes métodos de medida del espesor corneal que desarrollaremos posteriormente, de todos ellos, la paquimetría ultrasónica es el patrón oro.

4.4.2.1. Métodos de paquimetría

4.4.2.1.1. Paquimetría óptica convencional

El paquímetro óptico es un sistema de medida adaptado a la lámpara de hendidura. Está formado por un doble prisma que divide en dos una sección óptica obtenida a través de un sistema de iluminación. Dos láminas de vidrio planoparalelas, una de las cuales es fija, alinean el endotelio y el epitelio. Por medio de una escala graduada se obtiene la medida del grosor corneal. El paquímetro óptico mide el espesor corneal aparente de la sección óptica obtenida y, permite conocer el valor real a través del índice de refracción y curvatura corneal. Tiene una exactitud media de 10 μm y, una precisión aproximada de 17 μm ^{303,304}.

4.4.2.1.2. Paquimetría ultrasónica

Constituye el patrón oro de paquimetría. Es una técnica no invasiva, que se realiza bajo anestesia tópica. Con el paciente mirando de frente, se coloca la sonda de ecografía sobre la superficie corneal a medir. El sistema consta de un cuarzo piezoeléctrico emisor de ultrasonidos. Al entrar en contacto con la córnea el ecógrafo emite ondas ultrasónicas y a la vez recibe la reflexión del eco de la interfaz córnea-humor acuoso, donde se produce el cambio de las propiedades acústicas (impedancia

acústica) del medio de propagación. La sonda recibe los ecos y son enviados a un procesador y digitalizados por un osciloscopio. El grosor se calcula con una fórmula matemática dependiente del tiempo de latencia y de la velocidad de calibrado^{304,305}. La paquimetría ultrasónica fue introducida en la década de los 80 por Kremer. El principal aporte de la paquimetría ultrasónica respecto a la óptica fue la mayor precisión de la medida.

4.4.2.1.3. Paquimetría óptica topográfica

La interfase aire-lágrima de la superficie corneal representa la superficie ocular con mayor poder refractivo, significando dos terceras partes del poder refractivo del ojo. El topógrafo además de permitirnos conocer la potencia de la curvatura corneal, nos muestra mapas de elevación corneal tanto de cara anterior como posterior. Estos datos representan la elevación corneal en el punto estudiado, con respecto a una superficie esférica de referencia, o de mejor ajuste, que se calcula de forma matemática personalizada para cada paciente por el software del sistema. El topógrafo nos permite elegir una zona determinada del mapa de cara anterior y posterior, proporcionándonos los valores de elevación máximos y mínimos, con respecto a la esfera de referencia, de forma que la diferencia entre ambos representa el espesor corneal.

4.4.2.1.4. Paquimetría con tomografía de coherencia óptica

El principio de medición es el mismo que el del ultrasonido, salvo que en vez de emitir una onda de sonido, emite una onda de luz. Al tener la luz

una frecuencia mucho mayor, permite una mayor resolución que los sistemas ultrasónicos. Los estudios comparativos entre la paquimetría con tomografía de coherencia óptica y paquimetría ultrasónica muestran una excelente correlación, aunque algunos demuestran una medida más fina con la tomografía de coherencia óptica³⁰⁶⁻³⁰⁸.

4.4.2.1.5. Paquimetría con microscopía especular

Permite conocer el espesor corneal a través del reflejo especular de las superficies anterior y posterior de la córnea. Es una técnica poco utilizada, ya que requiere mayor tiempo que la ultrasónica en su realización. Sin embargo es muy útil en aquellos casos en los que además del espesor corneal es necesario estudiar el estado del endotelio corneal. Es un procedimiento más exacto que la paquimetría óptica convencional^{309,310}.

4.4.2.1.6. Paquimetría con microscopía confocal

Realiza un barrido mediante una sección óptica, reconstruyéndose la imagen a base de puntos correctamente focalizados. Produce una imagen bidimensional del espesor corneal. Al igual que el microscopio especular, requiere mucho tiempo en realizar la exploración. En este caso la ventaja es que permite seleccionar diferentes planos corneales de enfoque, y dada su alta resolución, la exploración de las células epiteliales corneales, queratinocitos estromales, nervios y endotelio. La microscopía confocal es más útil que la microscopía especular para el estudio endotelial en córneas edematosas o turbias^{310,311}.

4.4.2.2. Relación PIO-ECC

Como ya hemos comentado, Goldmann y Schmidt intentaron compensar los errores inducidos por la asfericidad, rigidez y grosor de la cornea asumiendo dos condiciones. En primer lugar que el grosor corneal no variaba mucho de 520 micras, y en segundo lugar que los efectos de la rigidez corneal se compensarían con tensión superficial de la lagrima cuando el área de la punta fuese de 3.06 mm²⁷¹.

Sin embargo, los estudios de Von Bahr demostraron grandes variaciones en el ECC en la población general³¹². Ehlers y colaboradores, demostraron el efecto de esta variabilidad sobre la tonometría de aplanación²⁷². Muchos estudios desde entonces han estudiado esta influencia, coincidiendo prácticamente todos en que hay un incremento en las cifras de PIO cuando se incrementa el valor del ECC³⁰¹

Se han propuesto diferentes nomogramas para corregir la PIO según el ECC^{272,313,314}. El nomograma propuesto por Ehlers, simplificado por Argus, y estudiado por Stodmeister es^{272,313,315}:

$$\text{Valor de corrección [mmHg]} = -(\text{ECC}[\mu\text{m}] - 578 [\mu\text{m}]) \times (5/70).$$

En el estudio de Stodmeister, con 579 pacientes, normales e hipertensos oculares, el paciente con mayor ECC recibe un valor negativo de PIO tras la conversión con el nomograma, por lo que concluyen que deben existir relaciones no lineales desconocidas.

Kohlhaas realiza su nomograma por comparación de las medidas de PIO por canulación directa, comparándolas con la PIO medida por Perkins. Utiliza paquimetría ultrasónica para calcular el ECC. En 125 pacientes programados para cirugía de catarata, sin otra patología ocular conocida, una vez en quirófano y bajo anestesia peribulbar, establece la PIO mediante canulación directa y columna de agua en valores conocidos de 20, 35 y 50 mmHg. Una vez alcanzada la PIO deseada, mide el ECC y la PIO con Perkins. Mediante regresión múltiple obtiene una correlación significativa entre las diferencias de PIO medida por canulación y aplanación, y el ECC. No encuentra relación significativa con la queratometría o la longitud axial. La fórmula obtenida es³¹⁴:

$$\Delta IOP = (-0.0423 \times CCT) + 23.28$$

Establece un cambio aproximado de 1 mmHg por cada 25 μm de cambio de ECC de 550. Con esta fórmula en el 92% de los casos, la PIO “real” obtenida a partir de la PIO por canulación varía solamente 1,5 mmHg del valor real.

Feltgen realiza un estudio en el que mide el ECC con paquimetría ultrasónica, la PIO con Perkins o Tonopen justo inmediatamente antes de una cirugía intraocular y posteriormente mide la PIO por canulación directa. Incluye 73 pacientes con patología glaucomatosa o retiniana, y las medidas las realiza todas en decúbito supino y bajo anestesia general o retrobulbar. La fórmula de relación que encuentra es²⁹⁷:

$$y = -3.43 + 3.8x$$

Donde “y” es la diferencia entre la PIO medida por aplanación y por canulación, y “x” es el ECC. Sin embargo el valor de correlación que obtiene entre “y” y “x” es de $r^2=0.002$; $p=0,72$, y por lo tanto no significativa. Concluye así pues que la diferencia entre ambas medidas es independiente del ECC.

Estos nomogramas mencionados establecen una relación lineal entre ambas variables. La existencia de distintos nomogramas para reflejar una relación lineal entre dos determinados parámetros, hace pensar que realmente no se trata de una relación lineal sencilla, puesto que los nomogramas sugeridos son distintos entre sí. Liu y col. han postulado que la relación entre estos parámetros es más compleja y que realmente no sigue una relación lineal. Establecen un modelo biomecánico corneal que asume que la PIO final se establece por la PIO por aplanación, la PIO real y la tensión superficial producida por la película lacrimal, en función de la deformación del ápex corneal durante la medida. Su modelo demuestra que las variaciones en el ECC en la población general condicionan una variabilidad de 2,87 mmHg. en la medida de la PIO. También afirman que variaciones en el módulo de Young corneal dentro de la normalidad de la población general, pueden producir errores hasta de 17 mmHg. Por ello concluyen que la relación entre PIO y ECC, es una relación no lineal, y además que el ECC puede influir menos sobre la variación de la medida de la PIO que las propiedades elásticas corneales, siendo esto más pronunciado en corneas rígidas³¹⁶.

Estudios comparativos entre distintos tipos de tonometría de aplanación (TAG, Tonopen y pneumotonómetro) demuestran que las medidas de PIO con todos ellos se correlacionan de forma estadísticamente significativa con el ECC^{281,317-320}. Algunos estudios encuentran una mayor correlación entre ECC y la PIO medida con tonometría de no contacto³¹⁷⁻³¹⁹, mientras que en otros se observa una mayor correlación con el pneumotonómetro^{281,318}.

La mayor parte de los trabajos publicados hasta la fecha que estudian la relación entre ECC y la TCD, no encuentran relación entre la PIO medida por TCD y el ECC^{289,291,295,296,321-325}. Sin embargo hay estudios publicados que no encuentran correlación entre el ECC y la TAG, como el de Pache y col, aunque se aprecia una tendencia hacia una mayor diferencia TCD-TAG en los valores paquimétricos más altos²⁹³. El grupo de Barleon tampoco la encuentra entre el ECC y la TAG y la TCD³²⁶.

Kaufmann et al, en un estudio prospectivo con 228 ojos de individuos sanos con un rango amplio de ECC, compararon las relaciones entre el ECC y la TAG y TCD, encontrando relación significativa entre el ECC y la TAG, pero no con el TCD²⁹¹. En este estudio, aunque existe un rango amplio de ECC, no concreta la distribución de las medidas en ese rango. Otros grupos de investigación han comunicado resultados similares²⁹².

El grupo de Kniestedt ha estudiado la diferencia entre ambos tonómetros (TAG y TCD) en ojo de cadáver, en los cuales regulaban la PIO por canulación²⁹². En este estudio concluyen que la TCD se aproxima más que la TAG a la PIO real en todos los grupos de presiones. Sin embargo, afirman

que no puede establecerse el papel del ECC en las medidas, ya que la cornea de cadáver posee un estado de hidratación distinto, y sería una muestra no representativa de la situación real en ojos vivos. Datos similares fueron publicados previamente por este mismo grupo³²⁷.

Pero también hay estudios que sí encuentran correlación entre el ECC y la TCD. El estudio de Francis que estratifica los pacientes según el rango de paquimetría, encuentra correlación entre el ECC y la TCD estadísticamente significativa, aunque lo hace en menor medida que la TAG²⁹⁴. Resultados similares son publicados en otros estudios en pacientes normales³²⁸ y en pacientes con glaucoma³²⁹⁻³³¹. En el estudio de Doyle, al contrario que en el resto de estudios, la TCD muestra una mayor dependencia del ECC en corneas gruesas³³².

4.4.3. Biofísica corneal

Hemos comentado que la medida de la PIO se influye por las propiedades biofísicas corneales. Actualmente se conoce la dependencia directa de la medida de la PIO con el ECC, si embargo las alteraciones de la tonometría tras la cirugía refractiva como luego veremos, hacen pensar que influyen otros parámetros físicos corneales. Estos cambios tonométricos probablemente se deban a la modificación de las propiedades elásticas de la cornea.

4.4.3.1. Modulo de Elasticidad. Ley de Elasticidad

El módulo de elasticidad o módulo de Young es un parámetro físico que caracteriza el comportamiento de un material elástico, según la dirección en la que se aplica una fuerza. Si consideramos una curva esfuerzo-deformación

para tracción y compresión, su pendiente es el cociente entre el esfuerzo y la deformación y es lo que se conoce como módulo de Young (E). El módulo de Young, se define por tanto, como el cociente entre el esfuerzo (peso por unidad de superficie) y la deformabilidad (desplazamiento medido en unidad de longitud). Materiales rígidos como el acero tienen un módulo de Young mayor que otros menos rígidos como la madera, siendo esta la explicación por la que es más difícil deformar estructuras con un índice de Young más alto.

Para un material elástico lineal (en los que tensiones y deformaciones estén relacionadas linealmente) e isótropo (en los que magnitudes vectoriales medibles dan resultados idénticos con independencia de la dirección escogida para la medida), el módulo de Young tiene el mismo valor para una tracción que para una compresión, siendo una constante independiente del esfuerzo, siempre que no exceda de un valor máximo denominado límite elástico. Una vez superado el límite elástico los materiales tienen un comportamiento plástico. Este límite elástico es siempre mayor que cero: si se tracciona una barra, aumenta de longitud, no disminuye.

Sin embargo, para materiales no homogéneos, los módulos de tracción y compresión son diferentes.

La relación lineal entre esfuerzo y deformación se estudia por la ley de elasticidad de Hooke, que establece que la deformación ε de un material elástico es directamente proporcional a la fuerza aplicada F :

$$\varepsilon = \Delta L / L = F / AE$$

Donde ΔL representa el alargamiento longitudinal, L la Longitud original, E el módulo de Young y A la sección transversal de la pieza estirada. La ley se aplica a materiales elásticos hasta el límite de elasticidad.

Los primeros ensayos de medir las propiedades elásticas corneales, corresponden a Friedenwald sobre ojos enucleados, que describió la rigidez ocular, como la resistencia del ojo a las fuerzas de distensión y, la tradujo en una fórmula matemática para intentar cuantificar la rigidez como un parámetro dependiente de presión y volumen^{261,265}.

Estudios ex-vivo han demostrado que la cornea tiene un comportamiento elástico no lineal, de forma que el módulo de Young aumenta al aumentar la tensión del tejido^{333,334}. Estudios previos también habían detectado un aumento de la rigidez ocular al aumentar la PIO^{335,336}. El módulo de elasticidad corneal también varía en función de la dirección de la fuerza y de la región de la cornea sobre la que se aplique, de forma que es mayor meridionalmente sobre el centro y área paracentral, y circunferencialmente sobre el limbo, debido a la disposición especial de las fibras de colágeno³³⁷. Hjortdal previamente en otro estudio en ojos enucleados, comunica sin embargo, que los cambios en las propiedades elásticas de la cornea tras una Queratectomía con láser Excimer, se deben a los cambios en el ECC, sin que haya diferencias estadísticamente significativas en el módulo de Young³³⁸. En la revisión realizada por Silver, se unifican todos los estudios previos de cálculo de la rigidez ocular, y se propone una nueva fórmula uniforme, que

según los autores es más exacta que la de los trabajos de Friedenwald³³⁹. Aunque el módulo de Young in-vivo permanece desconocido, se han desarrollado modelos matemáticos que predicen que su valor varía con el de la PIO, de forma que la rigidez es mayor cuanto mayor es la PIO³⁴⁰. Pallikaris et al. calculan la rigidez ocular in-vivo prequirúrgica de catarata, mediante la infusión de un volumen de líquido conocido y estudiando los cambios en la PIO por canulación. Encuentran una correlación positiva entre el coeficiente de rigidez y la edad, negativa con la longitud axial y no encuentran relación con el ECC. La ventaja del estudio es que al realizarse in-vivo y por canulación directa, estudiando los cambios de presión y volumen, puede obtener los datos por una regresión lineal simple³⁴¹.

4.4.3.2. Histéresis corneal (HC)

La histéresis es la tendencia de un material a conservar una de sus propiedades, en ausencia del estímulo que la ha generado. Existen distintos tipos de histéresis, como por ejemplo, la histéresis magnética, eléctrica, de transición de fase (como los geles de ágar, que la temperatura que necesitan para cambiar de estado gel al estado líquido, es distinta a la temperatura a la que vuelven de estado líquido al estado gel), de ángulo de contacto, de adsorción. El tipo de histéresis que nos interesa es la histéresis elástica. Fue una de las primeras en estudiarse y describirse. El ejemplo clásico consiste en una goma elástica colgada de un extremo, al que en el otro extremo se le añaden sucesivamente pesos. El estiramiento obtenido al colocar un peso es menor que el que se invierte al quitarlo. Esto indica que se necesita una

mayor energía para estirar la goma que para contraerla. Esta energía al final de proceso se pierde en forma de calor.

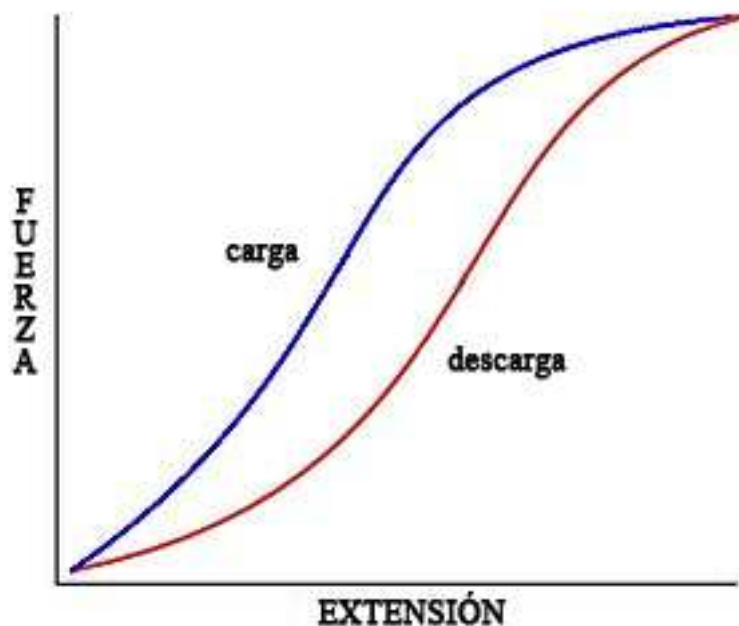


Fig. 7. Histéresis elástica. Una misma fuerza aplicada sobre un cuerpo elástico produce un estiramiento diferente en función de la dirección del proceso (si es de carga o de descarga).

La histéresis por tanto no se corresponde con la deformabilidad de un objeto, en nuestro caso la córnea. En la literatura médica, a veces se confunde histéresis con deformabilidad. La histéresis lo que representaría en la medida de la PIO es que la fuerza ejercida al aplanar la cornea es distinta de la necesaria para que vuelva a su estado normal de reposo. Sí es por tanto una característica biomecánica de la córnea, pero no se corresponde con la resistencia a la deformabilidad (en nuestro caso a la aplanación). Al medir la PIO lo hacemos de una forma indirecta y por tanto es realmente esa resistencia o rigidez de las paredes oculares lo que realmente interesa y no

las diferencias de energía necesaria entre el momento de aplanar la córnea con el tonómetro y su vuelta a la situación de reposo.

Glass y col. a través de un modelo viscoelástico, comunican las variaciones en la histéresis corneal al modificar la elasticidad y la viscosidad. Demuestran que una histéresis baja se puede asociar tanto a una elasticidad elevada como disminuida, dependiendo de la viscosidad³⁴². Esto demuestra que la histéresis corneal es un parámetro que da una información muy limitada del componente biomecánico de la córnea.

4.4.3.3. Analizador de respuesta ocular (ORA)

El analizador de respuesta ocular (Ocular Response Analyzer, ORA) determina algunas de las propiedades biomecánicas de la córnea por medio de la relación existente entre la fuerza aplicada y el desplazamiento que se produce sobre la superficie corneal. En función de la respuesta corneal mide la PIO y la histéresis corneal.

Estudios realizados comparando la medida de PIO con tonometría de aplanación de Goldmann y ORA, han demostrado que la histéresis corneal es independiente de la PIO³⁴³. Otros grupos de estudio han demostrado que la histéresis medida por el ORA se correlaciona con la medida de la PIO aunque en menor medida que el ECC³⁴⁴⁻³⁴⁶ y que esta constituye un factor de riesgo independiente del ECC para el desarrollo de glaucoma¹⁷⁰. La histéresis corneal medida por ORA disminuye en pacientes tanto con distrofia endotelial de Fuch como con queratocono, enfermedades que muestran un comportamiento opuesto en la evolución del ECC (que aumenta

en la distrofia de Fuchs y disminuye en el queratocono), lo que le hace postular a Luce que la disminución de la histéresis es por las modificaciones en la organización laminar del estroma. También encuentra una disminución de la histéresis tras la cirugía refractiva tipo LASIK³⁴³. Shah et al. han encontrado también una disminución de la HC en las córneas afectas de queratocono³⁴⁷. El grupo de Pepose ha demostrado también una disminución de la histéresis corneal tras la cirugía refractiva, atribuyéndola al corte del estroma anterior durante la Keratomileusis in situ asistida con láser (LASIK)³⁴⁸.

Como ya comentamos previamente, Glass et al. a través de un modelo viscoelástico, comunican las variaciones en la histéresis corneal medida con ORA, al modificar la elasticidad y la viscosidad. Concluyen que una histéresis baja se puede asociar tanto a una elasticidad elevada como disminuida, dependiendo de la viscosidad³⁴². Esto demuestra que la histéresis corneal es un parámetro que da una información muy limitada del componente biomecánico de la cornea.

Otro parámetro que mide el ORA es el CRF (“Corneal resistance factor” o “Factor de resistencia corneal”). Lo obtiene de la fórmula:

$$\text{CRF} = P1 - kP2$$

Donde P1 es la medida de la PIO en la fase de aumento de la fuerza, P2 es la medida de la PIO durante la fase de disminución de la fuerza y k (también

llamado CCF, o factor constante corneal) es una constante obtenida de la relación entre P1, P2 de forma que la relación ΔP se hace independiente del ECC. Cuando se calcula la histéresis corneal dando a k en vez de un valor de 1, un valor de 0,79, se hace independiente de la PIO, mientras que cuando se le da un valor de 0,68 la asociación entre la histéresis y el ECC es máxima. Esto sugiere que la dependencia del cálculo de la histéresis con la PIO sea debida a la técnica de medida del dispositivo ya que el grado de indentación que produce el ORA es variable, dependiente de P1, aunque también coincide con los resultados previos de Orssenjo, en los que encuentra que el módulo de Young varía con la verdadera PIO^{340,345}. El grupo de Kotecha encuentra en este estudio una relación positiva entre HC, CCF y CRF con el ECC, sugiriendo que las corneas gruesas muestran propiedades más viscoelásticas. Además observaron una asociación negativa entre CCF y CRF y la edad, postulando que con la edad puede existir un mayor entrecruzamiento de las fibras de colágeno corneales que le proporcionen una estructura más rígida. El CRF no representa un parámetro de rigidez ocular, sino que simplemente representa la histéresis corneal modificada por un coeficiente constante.

Avetisov et al. analizan la curva de aplanación de ORA mediante un modelo matemático basado en la velocidad de retardo de la medición durante el pico de aplanación en la cornea central. Obtienen un coeficiente de elasticidad (Ke) que según los autores representa las propiedades elásticas de la cornea³⁴⁹. También observan una disminución en el Ke en los pacientes con queratocono y operados de LASIK respecto a los pacientes normales.

Las córneas patológicas o con modificaciones iatrogénicas, tienen cambios en las propiedades elásticas, y por lo tanto pueden condicionar un artefacto en la medida. La cirugía refractiva constituye un modelo de estudio de las propiedades biomecánicas corneales muy útil, debido a que adelgaza la córnea de forma precisa, de manera que el mismo ojo antes y después de la cirugía, con la misma PIO real tiene una córnea con espesor distinto. Usar como modelo la cirugía refractiva, también permite incluir casos con adelgazamiento corneal artificial, casos con la existencia de un lentículo de espesor parcial que puede alterar a su vez más la biomecánica corneal, y casos con una mayor generación de colágeno estromal debido a una reacción cicatricial excesiva. Además conocer realmente como modifica la cirugía refractiva la medida de la PIO es de gran importancia, ya que existe una gran población de pacientes operados de cirugía refractiva y muchos de ellos desarrollarán glaucoma en el futuro. Establecer los cambios en la biomecánica corneal producidos por la cirugía refractiva también permite conocer los riesgos de la ectasia corneal tras cirugía refractiva, una complicación muy temida, ya que nos permitirá conocer el grado de debilitamiento corneal producido por la cirugía.

Para ello vamos a explicar los distintos tipos de cirugía refractiva a los que nos vamos a referir en esta tesis doctoral.

4.4.4. Cirugía refractiva

La cirugía refractiva trata de cambiar el poder dióptrico del ojo mediante la modificación de la curvatura corneal, o mediante la modificación del poder dióptrico intraocular, bien por introducción de lentes intraoculares (lentes fáquicas) o por la sustitución del cristalino por una lente de distinta potencia (cirugía de cristalino transparente). La cirugía refractiva que influye en las medidas de la presión intraocular, es la cirugía corneal, ya que va a suponer un cambio en la estructura a través de la cual medimos la PIO de forma indirecta.

4.4.4.1. Tipos de cirugía refractiva corneal

La cirugía refractiva corneal ha evolucionado muy rápidamente, haciendo que los procesos previos a la utilización del láser Excimer hayan quedado en desuso. Existen dos grandes grupos de cirugía refractiva con láser Excimer, en función de donde se realice el proceso ablativo para modificar la curvatura corneal. En la cirugía de superficie, se aplica el láser sobre la membrana de Bowman y el estroma superficial tras retirar el epitelio corneal. En la cirugía de estroma, el láser se aplica directamente en el estroma, tras levantar un colgajo de cornea de entre 90-160 micras de grosor.

4.4.4.1.1. Cirugía de superficie

La Queratectomía Fotorefractiva (PRK) fue la primera cirugía refractiva en usar el láser Excimer. Consiste en aplicar el láser sobre la membrana de Bowman y estroma superficial tras desepitelizar la cornea^{350,351}. La cornea se deja desepitelizada tras la cirugía, lo que condiciona mayor o menor dolor postoperatorio. Aparte de las molestias postoperatorias, el

principal inconveniente de la PRK es el riesgo de la pérdida de transparencia corneal (haze)³⁵²⁻³⁵⁵. El riesgo de haze es mayor cuanto mayor es la ablación realizada.

La Queratectomía subepitelial asistida con láser (LASEK) es la evolución de la PRK con el fin de evitar los principales inconvenientes de la misma, intentando aunar las ventajas de la PRK y del LASIK (Keratomileusis in situ asistida con láser) que explicare más adelante. La diferencia entre el LASEK y la PRK, es que al realizar el levantamiento del epitelio corneal, en el LASEK se deja este unido en forma de colgajo mientras se aplica el láser. Tras la ablación con el láser, se limpia el lecho estromal y se recoloca el epitelio sobre el estroma. La mayor parte de las técnicas utilizan el alcohol para facilitar el levantamiento del colgajo epitelial. Con la reposición epitelial se consigue un menor dolor postoperatorio, una recuperación visual más rápida y un menor riesgo de haze³⁵⁶⁻³⁶⁰.

4.4.4.1.2. Cirugía bajo colgajo estromal

La Keratomileusis in situ asistida por láser (LASIK) surge como alternativa a la PRK con el objetivo de evitar la lenta recuperación visual, el dolor postoperatorio y la limitación de tratar grandes defectos refractivos por el riesgo de haze. Consiste en levantar un colgajo epitelio-estromal de espesor variable, y aplicar el láser Excimer directamente sobre el lecho estromal³⁶¹. Al finalizar la aplicación del láser, se recoloca el colgajo de forma que se evita la desepitelización corneal y el consiguiente dolor postoperatorio^{362,363}. Como no debe

reepitelizar la cornea la recuperación visual es muy rápida^{364,365}. La incidencia de haze con el LASIK es muy baja³⁶⁶. Además presenta mayor estabilidad que la PRK en la corrección de defectos miópicos³⁶⁷.

4.4.4.2. Respuesta corneal a la cirugía refractiva

La respuesta corneal a la agresión quirúrgica puede dividirse en dos partes: la respuesta biomecánica de la córnea, y la respuesta histológica cicatricial a la agresión quirúrgica.

La respuesta biomecánica depende de las características viscoelásticas de la córnea que ya hemos mencionado. Las alteraciones en la biomecánica corneal teóricamente son mayores con el LASIK que con los procesos de superficie, ya que además de producir un corte en la córnea, altera las capas más profundas del estroma donde, la densidad queratocitaria es menor, y además las fibras de colágeno están menos interrelacionadas que en el estroma anterior. Esta menor interrelación entre las fibras de colágeno puede producir unas características biomecánicas inestables, dato que puede ponerse de manifiesto como una ectasia posquirúrgica³⁶⁸. La respuesta a la cirugía de superficie es mucho más compleja, debido a la mayor agresión epitelial^{369,370}.

La respuesta cicatricial va a depender de que la lesión sea del epitelio y del estroma (procedimientos de superficie) o sólo del estroma (procedimientos de estroma), del grado y localización de la ablación (numero de micras, superficial o profunda), del uso de fármacos que modulen la respuesta

inflamatoria, y de factores individuales de cada persona^{369,370}. Se pueden diferenciar por tanto distintos tipos de respuesta epitelial y estromal a la cirugía refractiva, estudiadas por el grupo de Dawson³⁷¹. La respuesta ante el LASIK consistía en la formación de una cicatriz no fibrótica e hipocelular en la interfase, con una densidad de queratocitos disminuida, sin características de miofibroblastos, y con una matriz extracelular formada por proteoglicanos con escaso colágeno (y sin colágeno tipo III). Se trata pues de una cicatriz que no altera la transparencia corneal. La respuesta ante la PRK es muy diferente, ya que se desarrolla una cicatriz fibrótica hipercelular en el estroma más anterior, con una densidad queratocitaria aumentada, con aparición de miofibroblastos, y una matriz extracelular densa con abundante colágeno tipo III. Se trata de una cicatriz más resistente, pero que produce mayor pérdida de la transparencia corneal. Esta diferencia en la cicatrización se debe a la interacción entre el epitelio y el estroma, ya que el epitelio lesionado libera citoquinas que producen inicialmente una apoptosis de los queratocitos y secundariamente la proliferación y migración de los mismos para repoblar la zona dañada. Más tardíamente estos queratocitos adquieren características de miofibroblastos. Una vez cerrada la lesión epitelial, cesa la cascada inflamatoria y el número de miofibroblastos disminuye progresivamente^{368,369,372-376}. En el LASEK, ocurre igualmente la interacción epitelio-estroma, ya que pese a la recolocación del colgajo epitelial, este no es viable tras la aplicación del alcohol, y la reepitelización se realiza por debajo del colgajo epitelial³⁷⁶. Sin embargo si se ha visto que la reepitelización en el LASEK está retrasada respecto a la PRK, probablemente debido a que el colgajo epitelial pese a ser inviable, actúa

como barrera mecánica para el paso de citoquinas desde la lágrima al estroma, lo que conseguiría independizar el proceso de cicatrización del epitelio y del estroma³⁷⁵. En modelos animales se ha observado un menor depósito de colágeno tipo III tras el LASEK que tras la PRK³⁷⁷.

La proliferación de los queratocitos puede disminuirse con la aplicación de mitomicina C (MMC) tópica. Esto se ha demostrado tanto en modelos experimentales, como en córneas de banco, como in-vivo (por una menor aparición de haze)³⁷⁸⁻³⁸¹.

4.4.4.3. Modificación de la medida de la PIO con tonometría de aplanación por la cirugía refractiva.

4.4.4.3.1. Cirugía de superficie

La primera referencia que encontramos acerca de una disminución de la PIO tras PRK es la publicada por Schipper³⁸².

Faucher y col. estudiaron los cambios en la PIO con TAG tras queratotomía radial (RK) y tras PRK. Encontraron un descenso significativo en la PIO tras la RK de 1.0 +/- 3.21 mmHg. Este descenso se correlacionaba solo con el número de incisiones realizadas. El descenso en la medida de la PIO tras PRK fue de 2.4 +/- 3.02 mmHg, también estadísticamente significativo, y mayor en varones de mayor edad. No encontraron correlación entre el descenso de la PIO y ningún parámetro corneal o quirúrgico³⁸³. Rosa et al encuentran también una disminución en la PIO que es variable a lo largo del tiempo de seguimiento (12 meses)³⁸⁴. Resultados similares son publicados por otros

grupos de estudio³⁸⁵⁻³⁸⁸. Tamburrelli encuentra mayor diferencia en los picos de PIO tras el test de sobrecarga de agua en los pacientes operados de PRK, diferencia no atribuible exclusivamente al cambio en el ECC. Sugieren por lo tanto una alteración de otras propiedades biomecánicas corneales³⁸⁹.

Hjortdal et al, han encontrado en un estudio aleatorizado, diferencias menores entre la PIO prequirúrgica y la PIO posquirúrgica en pacientes operados con PRK que con LASIK, solo estadísticamente significativas, en el postoperatorio temprano (al mes de la cirugía)³⁹⁰. Además observan que la PIO evoluciona de forma distinta en el postoperatorio en función del tipo de cirugía. En ambos grupos existe un descenso inicial en el postoperatorio temprano (menos de 1 mes tras la cirugía) de la PIO de media 7,32 mmHg en los casos de LASIK y 5,50 mmHg en los casos de PRK. Argumentan que este menor descenso en el grupo de PRK puede deberse al tratamiento corticoideo más prolongado. En el postoperatorio a medio plazo (entre 1 mes y 1 año postoperatorio), las medidas de la PIO aumentan ligeramente respecto al postoperatorio temprano en el grupo LASIK, probablemente debido según los autores a la cicatrización del flan. En grupo operado mediante PRK las medidas de la PIO en este periodo descienden, en relación según los autores al cese del tratamiento corticoideo. A partir del año, las medidas permanecen estables en el grupo de pacientes operados con LASIK, mientras que en los pacientes operados mediante PRK existe un aumento estadísticamente significativo de la PIO secundario según los autores a la cicatrización y formación de una pseudo-Bowman ya que tras la cirugía en ambos grupos el ECC

permanece constante. El grupo de Gimeno, en un estudio comparativo entre PRK y LASIK, encuentra una disminución significativa de la PIO tanto tras PRK como LASIK, salvo para las correcciones miópicas menores de 5D con PRK, en las cuales no solo la disminución de la PIO no es estadísticamente significativa, sino que aumenta al año de seguimiento³⁹¹. Postulan que esta diferencia pueda deberse a la profundidad a la que se realiza la ablación, ya que solo encuentran diferencias en el grupo de ablación más superficial, equiparando la profundidad de la PRK para más de 5D al LASIK de menos de 5D. Svedberg et al. encuentran una disminución menor de la PIO tras la cirugía de superficie, tanto PRK como LASEK, que tras la cirugía de estroma tipo LASIK³⁹²

Cennamo encuentra resultados similares con TNC, con una disminución de la PIO tras PRK en todos los rangos de corrección dióptrica³⁹³. Esta disminución en la PIO medida por TNC se ha comunicado también en otros estudios^{386,388}. Tras PRK las medidas con Tonopen también disminuyen respecto a las preoperatorias^{387,388}.

Para la cirugía de superficie los estudios que comparan la tonometría indirecta a través de la córnea con las medidas obtenidas por canulación directa están realizados en animales y con el Pneumotonómetro. El grupo de Tuunanen realiza una PRK de 5 dioptrías a un grupo de 5 conejos, y de 15 dioptrías a otro grupo de 7 conejos. El ojo contralateral es utilizado como control. 3 meses después bajo anestesia general comparan la PIO por canulación directa con la medida por Pneumotonómetro en 50 puntos de presión entre 5 y 40 mmHg. Encuentran una correlación muy alta

entre la medida por canulación y la medida indirecta con pneumotonómetro, indicando que la PRK no altera prácticamente las propiedades biomecánicas corneales que influyen en la medida de la PIO³⁹⁴. El grupo de Stahl realiza una PRK a un ojo del conejo utilizando el otro como control. La ablación realizada era del 20% del ECC aproximadamente. 4 semanas después, bajo anestesia general realizan la canulación directa del ojo y elevan la PIO a tres niveles (10, 20 y 30 mmHg.). En los 3 niveles realizan medidas con el Pneumotonómetro y el Tonopen. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el ojo control y el sometido a PRK ni con el Pneumotonómetro ni con el tono-pen³⁹⁵.

4.4.4.3.2. Cirugía bajo colgajo estromal

Múltiples estudios han demostrado que tras cirugía tipo LASIK, la PIO medida con la tonometría de aplanación disminuye^{348,362,390,392,396-411}.

Emara y colaboradores, estudian la relación entre PIO con TAG y ECC en 120 pacientes normales (203 ojos), y de forma pre y postoperatoria en 50 pacientes (85 ojos) intervenidos de LASIK. Observan una correlación significativa entre ECC y PIO en los pacientes normales (con una infraestimación aproximada de 1 mmHg por cada 31.3 micras de menor ECC). En el grupo postLASIK siguen encontrando una correlación significativa entre PIO y CCT. El descenso medio de la PIO tras la cirugía fue de 2.5 mmHg ($P < .0001$) con un descenso de 1.0 mmHg por cada 37.8 micras de reducción del ECC³⁹⁶.

Fournier et al. en un estudio retrospectivo observan una disminución media de 1.9 +/- 2.9 mmHg tras el LASIK³⁹⁷. El resto de estudios citados encuentran siempre una disminución significativa de la PIO después de la cirugía refractiva de estroma tipo LASIK. En su estudio, Park y colaboradores, comunican una menor disminución en la PIO medida en el lado nasal corneal (donde se encuentra la bisagra) que en el centro de la cornea⁴⁰².

La medida de la PIO con tonometría de no contacto también se afecta tras el LASIK, observándose una disminución equivalente a la observada con la TAG^{401,410,412,413}.

El grupo de Zadok, compara las medidas de PIO con TAG y con Pneumotonometría tras cirugía refractiva, encontrando que las medidas con ambos tonómetros disminuyen con la cirugía refractiva, si bien, la disminución es menor con el pneumotonómetro que con el TAG³⁹⁸. El grupo de Duch, sin embargo no encuentra cambios en la PIO medida con Pneumotonometría en 118 ojos operados de LASIK, sugiriendo su mayor fiabilidad para medir la PIO en pacientes operados por este procedimiento⁴⁰⁰. Resultados similares a favor del pneumotonómetro son publicados por Bayraktar⁴¹⁴. Sin embargo Vakili et al. no encuentran cambios en las medidas de la PIO con TAG o con Tonopen tras correcciones de bajas miopías, pero si encuentran variaciones significativas con el Pneumotonómetro, aunque su muestra es mucho menor que la del grupo de Duch (66 ojos)⁴⁰⁶.

Podemos decir por tanto que en la literatura publicada, todos los tonómetros de aplanación ven influenciadas sus mediciones por los cambios corneales inducidos por la cirugía refractiva corneal de estroma tipo LASIK. Estos tonómetros de aplanación producen una infraestimación de la medida de la PIO. Sin embargo no queda establecido el grado la influencia que tiene en la infraestimación la ablación de tejido con disminución del ECC y la presencia de colgajo estromal que pueda alterar otras propiedades biomecánicas independientes del ECC.

Se han intentado idear fórmulas para calcular la verdadera PIO después del LASIK. Chang et al. realizan una regresión lineal entre el ECC y la PIO en pacientes antes y después de ser operados de LASIK. Obtienen como resultado, una disminución de 0,12 mmHg en la PIO, por cada dioptría de cambio refractivo, estadísticamente significativa. Sin embargo, existe una disminución adicional de 1,36 mmHg, también estadísticamente significativa, que no es explicable por la disminución de ECC con la ablación. Los autores sugieren por lo tanto que existe una reducción constante en la PIO tras el LASIK, probablemente debida a la alteración de las propiedades mecánicas de la córnea por creación del colgajo epitelio-estromal⁴⁰⁷. Kohlhass y colaboradores, encuentran igualmente una correlación significativa entre el ECC y la queratometría, y la PIO. En su regresión lineal múltiple, las diferencias entre la PIO preoperatoria y postoperatoria considerando los cambios en el ECC y la queratometría, difieren en 0,73 +/- 2,5 mmHg. Los autores atribuyen

esta diferencia al efecto del corte sobre las propiedades biomecánicas de la cornea (en su estudio realizan un colgajo de 160 micras de espesor).

De tal forma que la fórmula para calcular la verdadera PIO postoperatoria tras la cirugía de LASIK sería:

$$\text{PIO (real)} = \text{PIO (medida)} + (540 - \text{ECC})/71 + (43 - \text{queratometría})/2.7 + 0.75 \text{ mmHg.}$$

Los autores comunican que en el 70,3% de los casos, la fórmula es capaz de calcular la PIO preoperatoria con un error de +/- 2,5 mmHg⁴⁰⁹. El grupo de Yang comunica una fórmula hallada mediante regresión lineal mixta para el TNC que explica el 91% de la variación postoperatoria en la PIO. Tiene en cuenta la edad, PIO pre y postLASIK, error refractivo preoperatorio, curvatura corneal preoperatoria, ECC preoperatorio y profundidad de la ablación.

Podemos afirmar por tanto que no existe una fórmula matemática basada en parámetros clínicos habituales que justifique el 100% de la modificación de la medida de la PIO con la cirugía tipo LASIK.

4.4.4.4. Modificación de la medida de la PIO con tonometría de contorno dinámico por la cirugía refractiva.

4.4.4.4.1. Cirugía de superficie

No hemos encontrado ninguna referencia bibliográfica que valore los cambios en la PIO medida con TCD tras la cirugía de superficie, ni PRK ni LASEK.

4.4.4.4.2. Cirugía bajo colgajo estromal

El TCD fue presentado como un tonómetro cuya medida de la PIO es independiente del ECC debido a la propiedad de enfrentamiento de contorno. Se han realizado diferentes estudios para valorar su eficacia en medir la PIO tras la cirugía refractiva. Siganos et al, estudian la variación de la PIO pre y post LASIK en 118 ojos. Encuentran que las medidas prequirúrgicas, tanto de la TAG como de la tonometría de no contacto (TNC) se correlacionan con el valor del ECC del paciente, dato que no se observa con la TCD. Tras la cirugía, afirman una disminución de la medida de la PIO tanto con la TAG como con la TNC, estadísticamente significativa. Sin embargo esta diferencia aunque tiende a ser mayor cuanto menor es el ECC postLASIK, no guarda una correlación estadísticamente significativa³²¹. Kaufmann y col. en un estudio prospectivo, no encuentran influencia del ECC sobre la medida de la TCD. Sin embargo, no especifica la distribución de los valores de ECC de los pacientes del estudio²⁸⁹. El grupo de Duba tampoco encuentra diferencias entre la PIO pre y postLASIK medida con el TCD a los 3

meses y sí con el TAG, si bien, la muestra es de tan solo 20 pacientes³²².

Otros estudios tampoco encuentran cambios en la medida de la PIO con TCD tras la cirugía refractiva tipo LASIK^{348,415,416}.

4.4.4.5. Modificación de la medida de la PIO con tonometría de indentación por la cirugía refractiva.

4.4.4.5.1. Tonómetro de Schiøtz

Solamente un artículo publicado en medline hace referencia al uso del TIS en pacientes operados de cirugía refractiva. Fogla et al. comunican un caso de queratitis laminar difusa (DLK) en la cual existe un cúmulo de líquido en la interfase córnea-colgajo tras el LASIK. Este cúmulo se produce por un aumento de la PIO, generalmente inducido por el tratamiento tópico con corticoides. Los autores registran una medida de PIO de 3 mmHg con el TAG en ambos ojos, mientras que con el TIS las medidas reflejan una PIO de 54,7 mmHg⁴¹⁷.

4.4.4.5.2. Analizador de Respuesta Ocular

Como ya se ha comentado, existen estudios que encuentran una disminución en la histéresis corneal medida con el ORA tras la cirugía refractiva³⁴³. Pepose ha comunicado una disminución de la histéresis corneal atribuyéndola al corte del estroma anterior durante la Keratomileusis in situ asistida con láser (LASIK)³⁴⁸. Ortiz y col. también han encontrado una disminución, si bien, los valores postoperatorios eran mayores que los encontrados en córneas ectásicas por queratocono⁴¹⁸.

Otros estudios han corroborado estos hallazgos⁴¹⁹. Kirwan et al, han estudiado los cambios en la histéresis corneal con el ORA tras cirugía LASIK y LASEK. Refieren una disminución significativa en la histéresis tras ambos procesos, sin que existan diferencias entre ellos, postulando que el corte realizado en el LASIK no condiciona una mayor alteración en la histéresis corneal. Encuentran una mayor correlación entre la disminución de la histéresis y el ECC, que entre histéresis y la profundidad de ablación⁴²⁰. Sin embargo como afirma Glass en su estudio, un valor bajo de histéresis se puede asociar tanto a una elasticidad elevada como baja, en función de la viscosidad, y por tanto la relevancia clínica de la modificación de la histéresis es relativa, ya que no nos está informando de los cambio elásticos de la cornea³⁴². Recordemos que la histéresis sólo representa el cambio en la necesidad de energía en el camino de ida respecto al de vuelta en un proceso, y por tanto no nos informa de cómo es de resistente ese tejido a la deformación por una fuerza externa. Refiriéndonos a la practica clínica, interesa más conocer la modificación de la resistencia que ofrece la cornea a la medida de la PIO a través de la cornea, y por lo tanto interesan más los cambios en la elasticidad que la histéresis.

Por tanto, podemos establecer que el valor de la PIO medido en la práctica clínica no es absoluto, ya que se realiza de forma indirecta a través de la cornea. Cualquier proceso que altere la estructura de la cornea, puede alterar sus propiedades biomecánicas y por lo tanto afectar a las lecturas de todos los tonómetros que midan la PIO de forma indirecta. Por todo ello, queremos estudiar la influencia de las propiedades corneales en

pacientes operados de distintos tipos de cirugía refractiva con distintos sistemas tonométricos.



Profesor Hans Goldmann



Profesor Hjalmar Schiøtz

HIPÓTESIS

Es posible medir la PIO de forma fiable en ojos operados mediante cirugía refractiva corneal (con y sin colgajo estromal), midiendo los cambios de rigidez de la córnea, así como el cambio en el ECC.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis doctoral son:

1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIO con el TAG (patrón oro) y otros dos métodos de medida (TCD y TIS) en pacientes normales.
2. Comparar el efecto de la edad, del ECC, de la existencia de una cirugía refractiva previa y de la rigidez ocular (K) sobre la medida de la PIO con distintos sistemas tonométricos:
 - 2.1. Con TAG
 - 2.2. Con TCD
 - 2.3. Con TIS
3. Estudiar las diferencias en los valores de K entre los pacientes normales y los operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.
4. Estudiar la correlación entre el valor de K y el ECC tanto en pacientes normales como operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Población muestral:

Los pacientes incluidos en los estudios que se realizan en esta tesis doctoral fueron seleccionados dentro de los que acudieron a VISSUM Madrid, Corporación Oftalmológica, en el período comprendido entre Marzo del 2004 y Diciembre del 2006. Dichos pacientes fueron seleccionados posteriormente para formar parte de cada una de las experiencias que se llevaron a cabo en dicho período de tiempo. Todos los participantes de este estudio fueron informados de ello y expresaron su conformidad a formar parte del mismo. Los diferentes estudios de esta Tesis Doctoral se han realizado de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki.

El número total de sujetos incluidos fue de 111, incluyéndose un total de 220 ojos.

2. Criterios generales de selección:

Todos los pacientes que han formado parte en alguno de los estudios incluidos en esta tesis accedieron de forma voluntaria y sin compromiso alguno, a la realización de las medidas indicadas mediante, paquimetría ultrasónica, tonometría de indentación (TIS), tonometría de aplanación (TAG) y tonometría de contorno dinámico (TCD).

Como criterios de inclusión dentro de los grupos de estudio destacamos los siguientes:

1. Sujetos sanos que acudieron para estudio de cirugía refractiva para corrección de baja-moderda miopía (hasta -6 dioptrías) con o sin astigmatismo (hasta 2 dioptrías).
2. Sujetos operados de cirugía refractiva mediante LASIK para corrección de baja-moderda miopía (hasta -6 dioptrías) con o sin astigmatismo (hasta 2 dioptrías) sin complicaciones con un tiempo postoperatorio de 3 meses.

3. Sujetos operados de cirugía refractiva mediante LASEK para corrección de baja-moderada miopía (hasta -6 dioptrías) con o sin astigmatismo (hasta 2 dioptrías) sin complicaciones con un tiempo postoperatorio de 3 meses.
4. Acceder libremente y sin compromiso alguno a la realización del estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Defectos refractivos hipermetróticos
2. Defectos refractivos miópicos mayores de -6 dioptrías
3. Defectos astigmáticos mayores de 2 dioptrías
4. Cualquier cirugía ocular previa, distinta a la cirugía refractiva valorada en los criterios de inclusión.
5. Cualquier patología ocular concomitante, incluyendo topografías anormales.
6. Antecedentes de traumatismo ocular previo.

En todos los casos se llevó a cabo una anamnesis detallada, registrando la edad, el sexo y antecedentes oculares tanto personales como familiares.

La refracción ocular se realizó en todos los pacientes por el equipo de optometristas del VISSUM Madrid, Corporación Oftalmológica, realizándose en primer lugar una determinación de la agudeza visual lejana mediante optotipos con E de Snellen, utilizándose un proyector Nidek CP 670. En la graduación definitiva se utilizó un retinoscopio Heine beta 200 y un foróptero Index RT-600 refractor. Se consideraron miopes los pacientes con un defecto esférico mayor de -0,5 dioptrías, hipermétropes aquellos con un defecto esférico mayor de +0,5 dioptrías y astígmatas los pacientes con un defecto cilíndrico mayor o igual a 2 dioptrías.

Se realizó a todos los pacientes una exploración cuidadosa del segmento anterior ocular, llevada a cabo mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura, con el fin de

detectar cualquier alteración que pudiera ser responsable del aumento de la PIO. Todos los pacientes fueron sometidos a una exploración funduscópica con oftalmoscopia directa e indirecta, así como biomicroscopía con lente precorneal, para evaluar la existencia de signos glaucomatosos en la CFNR o en el disco óptico.

Se realizó topografía corneal a todos los pacientes, incluyendo solo aquellos con topografía normal.

Se obtuvo el valor del ECC mediante paquimetría ultrasónica (SP-2000, Tomey Corp., Cambridge, MA), bajo anestesia tópica, realizando 5 medidas consecutivas con una diferencia en un rango de ± 5 μm . Como valor de ECC se tomó la media de las 5 medidas. Todas las medidas fueron realizadas por un mismo observador, enmascarando los datos a la persona encargada de medir la PIO.

Se incluyeron los pacientes de forma consecutiva, pero seleccionando los casos de cada grupo (no operados, operados de LASIK, y operados de LASEK) en función del ECC, de forma que los valores de ECC (bajo, medio y alto) estuvieran distribuidos de forma homogénea y similar en cada grupo.

3. Técnica quirúrgica:

Todas las cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano especialista en cirugía refractiva (MTG).

3.1 Técnica LASIK:

La cirugía se realiza con anestesia tópica (lidocaína 2%). Se desinfecta el ojo y la piel con povidona yodada y se colocan el paño quirúrgico estéril y un blefarostato rígido. Se realizan dos marcas asimétricas con violeta de genciana en la córnea. Se realiza el corte en la córnea para obtener un lentículo de bisagra superior con el microqueratomo M2 de

Moria (Moria SA, Antony, Francia). Se selecciona el anillo, cabezal y “stopper” siguiendo las instrucciones del fabricante. Se levanta el lentículo con una espátula, se seca el lecho estromal con una hemosteta y se centra el marcador del rastreo ocular en la pupila. La ablación se realiza con el láser Excimer Technolas 217C (Bausch & Lomb Surgical, Claremont, CA). La zona óptica fue de 6 mm en todos los casos, con una zona de transición automáticamente determinada por el láser. Una vez finalizada la ablación, el lecho estromal se lava con BSS y con la misma cánula de irrigación se recoloca el flap en su lugar, alineándolo con las marcas corneales realizadas al inicio de la cirugía. Se aplican gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) y de antiinflamatorio no esteroideo (ketorolaco trometamol 5mg/ml) y se retiran el blefarostato y el paño quirúrgico.

La medicación postoperatoria consiste en gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) y de corticoide (dexametasona alcohol 1mg/ml) aplicadas cuatro veces al día durante la primera semana tras la cirugía. A partir de ese momento, se suspenden dichas gotas y se aplican sólo lágrimas artificiales.

3.2 Técnica LASEK:

La cirugía se realiza con anestesia tópica (lidocaína 2%). Se desinfecta el ojo y la piel con povidona yodada y se colocan el paño quirúrgico estéril y un blefarostato rígido. Se coloca un marcador semi-cortante de 7mm (ASICO, Westmont, IL) en la córnea, centrado en la pupila. Se instila una solución de etanol al 20% diluido en BSS dentro del marcador y se deja durante 40 seg. Para retirarlo se utiliza una hemosteta que absorba la mayor parte del alcohol antes de quitar el marcador y lavar la superficie ocular con abundante BSS. Con una hemosteta seca se delimitan los bordes delimitados por el marcador y con una cuchilla tipo Crescent (Alcon Surgical, Orlando, FL) se levanta el

flap epitelial, dejándolo unido a las 12h. El lecho estromal se seca con una hemosteta y se centra el marcador de rastreo ocular en la pupila. La ablación se realiza con el láser Excimer Technolas 217C (Bausch & Lomb Surgical, Claremont, CA) utilizando el nomograma para PRK. En aquellos pacientes en los que se utiliza MMC, se realiza un ajuste para evitar la hipercorrección, restando un 10% al defecto esférico programado. La zona óptica fue de 6 mm en todos los casos, con una zona de transición automáticamente determinada por el láser. Una vez finalizada la ablación, en los pacientes a los que se les realiza una ablación mayor de 50 μm se aplica MMC diluida al 0.02% sobre el lecho estromal durante un tiempo variable (entre 15 seg. y 1 minuto) en función de la ablación realizada, siendo muy cuidadoso de que no gotee al flap epitelial ni al limbo. Tras esto (o una vez finalizada la ablación si no se aplica MMC) el lecho estromal se lava con BSS y con la misma cánula de irrigación se recoloca el flap epitelial de forma que cubra el área ablacionada. Se coloca con cuidado una lente de contacto terapéutica (Acuvue, Johnson & Johnson Vision Care Inc., Jacksonville, FL), se aplican gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) y de antiinflamatorio no esteroideo (ketorolaco trometamol 5mg/ml) y se retiran el blefarostato y el paño quirúrgico.

La medicación postoperatoria consiste en gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) y de corticoide (dexametasona alcohol 1mg/ml) aplicadas cuatro veces al día hasta que se completa la reepitelización. Una vez finalizada ésta, se retira la lente de contacto terapéutica y se suspende el tratamiento antibiótico tópico. Las gotas de corticoide se reducen a partir de entonces según la siguiente pauta: tres veces al día durante el primer mes, dos veces al día durante los quince días siguientes, una vez al día la siguiente quincena y se suspenden.

4. Medida de la PIO:

Las medidas con TIS (Schiotz tonometer, Riester, Germany), TAG (Goldmann Applanation Tonometer, Haag Streit, Bern, Switzerland) y TCD (Dynamic Contour Tonometer; Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland) fueron realizadas por el mismo examinador (MSS) enmascarado para los valores biométricos y paquimétricos. El orden de las medidas tonométricas fue TAG, TCD y TIS, realizando primero siempre el ojo derecho. Todos los tonómetros fueron calibrados según las directrices de la casa comercial.

4.1. Medida con TAG:

Bajo anestesia tópica con fluoresceína, se tomó la PIO dos veces consecutivas. Tras iluminar la punta del tonómetro con la luz cobalto de la lámpara de hendidura y apoyar suavemente la punta del tonómetro sobre la córnea hasta ver aparecer los dos semicírculos, y se giró la rueda del tonómetro hasta que los márgenes internos de los semicírculos entrasen en contacto entre sí. El medidor del tonómetro se colocó a 1 mmHg antes de cada medida para evitar la influencia de la medida previa. En caso de detectar la pulsación de los semicírculos, se tomó el valor medio de la amplitud de pulsación. Se tomó como valor de la PIO por TAG la media de los dos valores obtenidos.

4.2. Medida con TCD:

Tras 5 minutos de la medida de la PIO con TAG, bajo una nueva gota del mismo anestésico tópico, se realizaron dos medidas con el TCD. Para ello, tras activar el tonómetro y apoyarlo sobre la córnea, se alineó la punta del tonómetro donde se sitúa el sensor, con el círculo que aparece por reflejo de la superficie de contacto, hasta que

comienza a emitir el sonido de medida. Tras medir mínimo 6 ciclos se separó el tonómetro. Las medida con una calidad de 4 o 5 fueron desechadas y la medición repetida. Como los resultados del TCD se muestran de forma digital, sin interferencia por el examinador, los datos no podían modificarse en función del resultado de la TAG. Se registro la PIO, la calidad de la medida y la amplitud del pulso ocular (APO). Como valor de PIO medida por TCD se tomó la media de los dos valores obtenidos.

4.3. Medida con TIS:

Tras 5 minutos de la medida de la PIO con TCD, bajo una nueva gota del mismo anestésico tópico, se realizaron dos medidas con el TIS. La TIS fue realizada en último lugar para evitar un posible efecto de tonografía. Además dado que requiere conversión con tablas, tampoco se ve influenciado por las medidas previas, ya que la conversión se realizó una vez medidos todos los pacientes. La medida con el TIS se realizó en decúbito supino, con el paciente fijando la mirada en dirección vertical, tomando una medida con cada pesa de 5,5g, 7,5g y 10g, en este orden. En caso de situarse entre dos valores, se registró el valor intermedio. El valor de la PIO con TIS se obtuvo mediante la recta de regresión de las 3 lecturas según el nomograma de Friedenwald²⁶⁵. La rigidez ocular se calculó aplicando la función LOG del software Microsoft® Excel 2002 con SP2 a la pendiente de la recta de regresión de las medidas con TIS²⁶⁶.

5. Estudio estadístico:

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) para Windows XP. La estadística descriptiva incluye el cálculo de la media, error estándar, desviación estándar y rango. Los parámetros cuantitativos se expresan por el valor de la media \pm la desviación estándar en ocasiones seguida del rango.

5.1. Diseño de los estudios:

5.1.1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIO con el TAG (patrón oro) y los otros dos métodos de medida (TCD y TIS) en pacientes normales.

Se diseñó un estudio descriptivo transversal observador enmascarado en el que se seleccionaron solo los pacientes de la muestra no operados de cirugía refractiva. Se incluyeron 108 ojos (57 pacientes). Se realizó una comparación de medias mediante la *t* de Student, seguido de una regresión lineal y se representó mediante una gráfica de Bland-Altman entre TAG y TCD, y entre TAG y TIS para ver la correlación de los tonómetros TCD y TIS con el patrón oro o de referencia.

5.1.2. Comparar el efecto del ECC, del tipo de cirugía, de la edad y de la K sobre la medida de la PIO con los distintos tonómetros.

Se diseñó un estudio descriptivo transversal observador enmascarado en el que se seleccionaron todos los pacientes de la muestra. Se incluyeron 220 ojos (111 pacientes). De ellos, 108 ojos eran controles no operados, 81 estaban operados por la técnica LASIK y 31 por la técnica LASEK. Para analizar las diferencias entre ambas cirugías respecto a los no operados, se crearon dos variables “*Dummies*” considerando a los pacientes no operados como controles. La variable edad, el ECC y la K se consideraron como continuas para el análisis. Se realizó una regresión lineal múltiple según la fórmula:

$$\text{PIO} = \alpha_0 + (\alpha_1 \times \text{Edad}) + (\alpha_2 \times \text{ECC}) + (\alpha_3 \times \text{Tipo de Cirugía}) + (\alpha_4 \times \text{K})$$

La fórmula para la TIS excluirá la K, ya que K ya se ha utilizado para calcular la PIO con TIS. Por tanto la fórmula para el TIS sería:

$$\text{PIO} = \alpha_0 + (\alpha_1 \times \text{Edad}) + (\alpha_2 \times \text{ECC}) + (\alpha_3 \times \text{Tipo de Cirugía})$$

Se analizaron la R^2 corregida, la significación estadística, considerado significativo un error alfa menor del 5% ($p < 0,05$), los coeficientes de variación de cada variable estudiada y su error estándar y/o intervalo de confianza.

5.1.3. Estudiar las diferencias en los valores de rigidez ocular entre los pacientes normales y los operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.

Se diseñó un estudio descriptivo transversal observador enmascarado sobre la misma muestra del apartado 5.1.3. Se calculó la media, desviación estándar y rango para la variable rigidez en cada grupo de pacientes. Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) con estadístico de Student-Newman-Keuls para comparar las diferencias en las medias de los valores de la rigidez ocular de cada uno de los tres grupos de pacientes.

5.1.4. Estudiar la correlación entre el valor de rigidez ocular y el ECC tanto en pacientes normales como operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.

Se diseñó un estudio descriptivo transversal observador enmascarado en el que se seleccionaron todos los pacientes de la muestra subdivididos en tres grupos en función de los antecedentes de cirugía refractiva. Se dividieron en tres grupos, uno de pacientes

normales no operados, otro de pacientes operados de LASIK y otro de pacientes operados de LASEK. Se incluyeron 220 ojos (111 pacientes). De ellos, 108 ojos eran controles no operados, 81 pertenecían al grupo de operados por la técnica LASIK y 31 al grupo de operados por la técnica LASEK. Se realizó una correlación de Pearson entre la rigidez ocular y el ECC para cada uno de los grupos.

RESULTADOS

1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIO con el TAG (patrón oro) y los otros dos métodos de medida (TCD y TIS) en pacientes normales

La muestra de este estudio esta formada por 108 ojos de 54 pacientes no operados de cirugía refractiva sin antecedentes de patología ocular, que acudieron a consulta para estudio de cirugía refractiva. La distribución por sexo es de 22 mujeres y 32 hombres. La edad media del grupo es de $31,60 \pm 18,64$ años (rango 18 - 67). El error refractivo es de -3,45 dioptrías esféricas y -0,8 dioptrías de cilindro (rango -1 - -6 y 0 - -2 respectivamente). La paquimetría media de la muestra es de $536,62 \pm 33,97$ μm (rango 454 - 607). Los valores medios de la PIO para cada tonómetro fueron de: TAG $15,75 \pm 4,13$ mmHg. (rango 8 - 26), TCD $19,03 \pm 4,25$ mmHg. (rango 12,05 – 31,05) y TIS $18,35 \pm 8,94$ mmHg (rango 5,66 – 45,90).

Parámetro	Número	Porcentaje		
Sexo				
Femenino	22	40,75		
Masculino	32	59,25		
	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	31,60	18,64	18	67
Defecto refractivo esférico	-3,45	1,8	-1	-6
Defecto refractivo cilíndrico	-0,8	0,6	0	-2
ECC	536,62	33,97	454	607

Tabla 1: Estadísticos descriptivos para el sexo, edad, defecto refractivo y ECC en el grupo de pacientes no operados.

Tonómetro \ PIO	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
TAG	15,75	4,13	8,00	26,00
TCD	19,03	4,25	12,05	31,05
TIS	18,35	8,94	7,40	41,30

Tabla 2: Estadísticos descriptivos de los valores de PIO con TAG, TCD y TIS en el grupo de pacientes no operados.

Para analizar la correlación entre los distintos tonómetros, se realizó una correlación de Pearson y una representación gráfica de Bland-Altman.

1.1. Correlación entre TAG y TCD

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre TAG y TCD. La correlación de Pearson entre TAG y TCD fue estadísticamente significativa con un valor de $r = 0,883$ ($p < 0,0001$). La figura 8 muestra la representación gráfica de Bland-Altman.

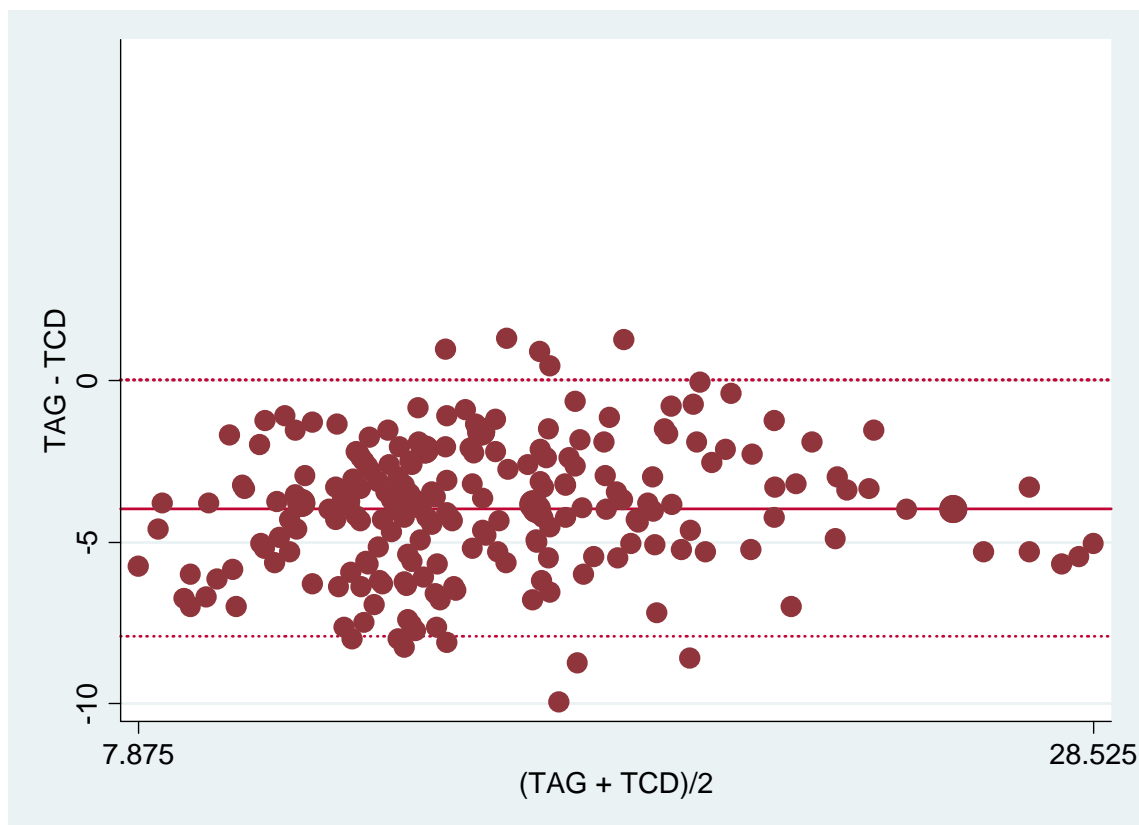


Fig. 8. Representación grafica de Bland-Altman para el TAG y el TCD.

En la representación grafica, observamos que el rango de la media de la TAG y la TCD es de 7 a 30 mmHg aproximadamente. Observamos como el 95% de las medidas son negativas, indicando que el TCD mide sistemáticamente valores más altos que el TAG, con una dispersión homogénea a lo largo de toda la escala, y por tanto dichas diferencias permanecen constantes en todos los valores de PIO.

1.2. Correlación entre TAG y TIS

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre TAG y TIS. La correlación de Pearson entre TAG y TIS resultó en un valor de $r = 0,460$ ($p < 0,0001$). La representación grafica según Bland-Altman se muestra en la figura 9.

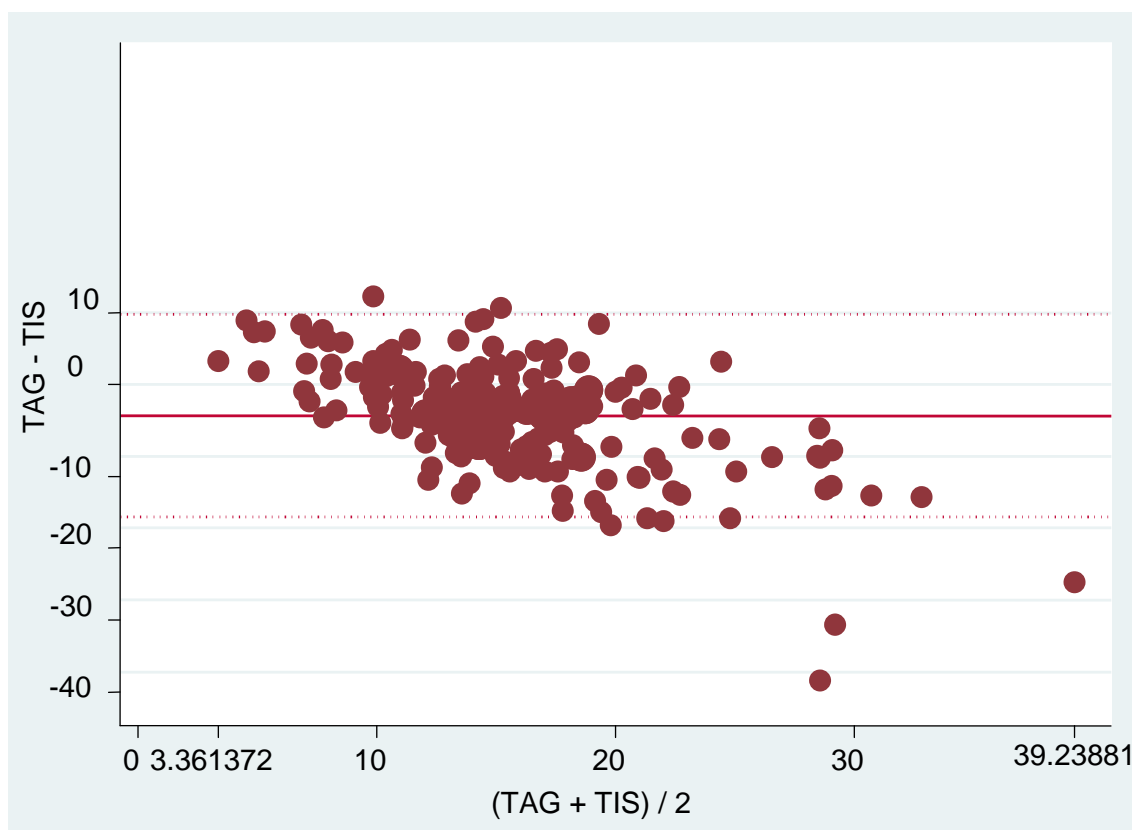


Fig. 9. Representación grafica de Bland-Altman para las medidas de PIO con el TAG y el TIS.

Observamos en la representación de Bland-Altman como hasta aproximadamente valores de 10 mmHg, el TAG mide sistemáticamente más alto que el TIS, con dispersiones de hasta 14 mmHg. Entre valores de 10 y 20 mmHg observamos una dispersión homogénea entre ambos tonómetros, por debajo del 0, por lo que TIS mide sistemáticamente más alto que TAG, pero con una dispersión homogénea. En valores de PIO por encima de 20 mmHg, TIS mide no solo valores más altos de PIO, sino que además observamos una dispersión mucho mayor, con diferencias de hasta 16 mmHg.

1.3. Correlación entre TCD y TIS

No se observaron tampoco diferencias estadísticamente significativas entre las medidas por TCD y por TIS. La correlación de Pearson entre TCD y TIS fue estadísticamente significativa con una $r = 0,491$ ($p < 0,0001$). La representación grafica según Bland-Altman se muestra en la figura 10.

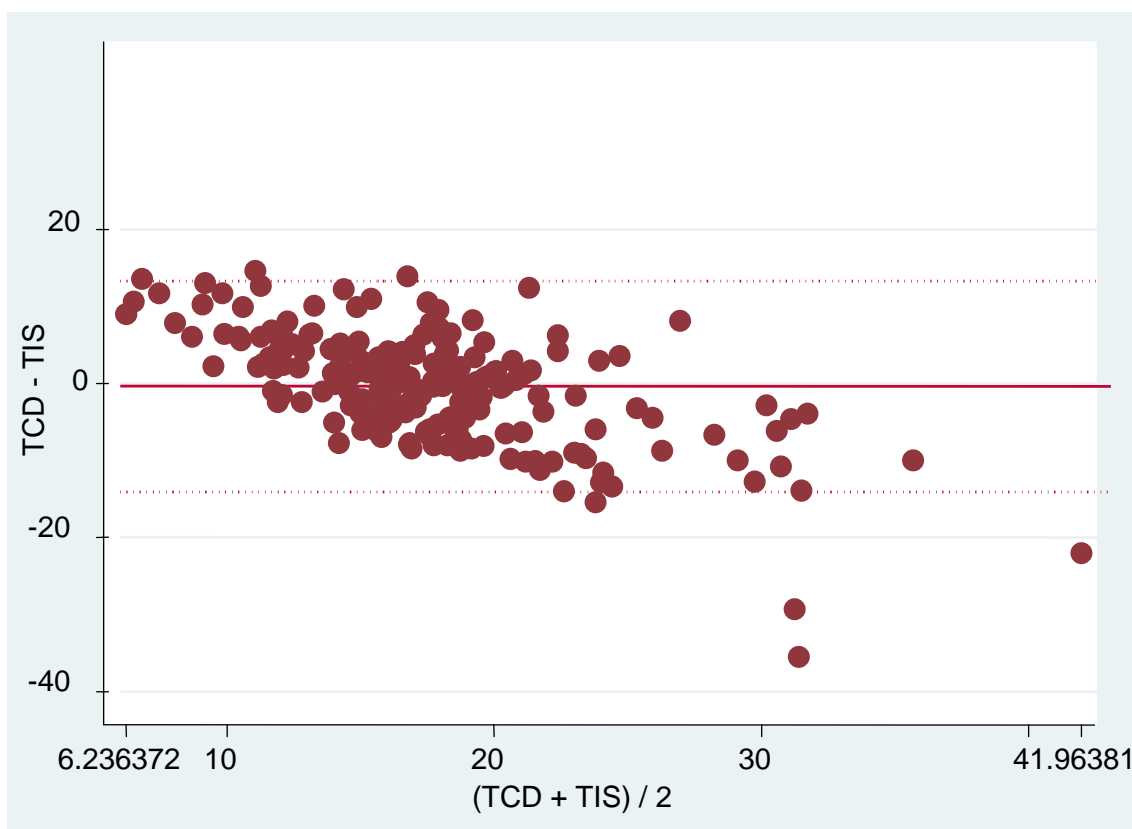


Fig. 10. Representación grafica de Bland-Altman para las medidas de PIO con el TCD y el TIS.

La grafica de Bland-Altman entre el TCD y el TIS, nos muestra como la media de la diferencia está en torno a 0, pero unas dispersiones muy grandes. Hasta valores de aproximadamente 13 mmHg el TCD mide sistemáticamente más alto que el TIS con dispersiones de hasta unas 15 unidades. Entre 13 y 21 mmHg la dispersión es

homogénea en torno a 0, con valores de hasta 20 mmHg. A partir de 21 mmHg, el TIS mide sistemáticamente más que el TCD, con una dispersión general de hasta unos 17 mmHg, pero con dispersiones puntuales de hasta 40 mmHg.

Los resultados para cada uno de los tonómetros se muestran en el tabla 3.

Tonómetros	R Pearson
TAG – TCD	0,883
TAG – TIS	0,460
TCD – TIS	0,491

Tabla 3. Coeficientes de correlación de Pearson para cada una de las comparaciones entre los distintos tonómetros.

2. Comparar el efecto del ECC, del tipo de cirugía, de la edad y de la K sobre la medida de la PIO con los distintos tonómetros

En esta parte del estudio se incluyen todos los pacientes del apartado anterior, junto con los pacientes operados de cirugía refractiva tanto LASIK como LASEK. En total el estudio incluye 220 ojos de 110 pacientes. De ellos, 108 ojos de 54 pacientes pertenecen al grupo de no operados, 81 ojos de 41 pacientes pertenecen al grupo de operados de LASIK y 31 ojos de 16 pacientes al grupo LASEK (a un paciente se le realizó LASIK en el ojo derecho y LASEK en el izquierdo). La distribución por sexo es de 47 mujeres y 63 hombres. La edad media del grupo es de $33,80 \pm 16,77$ años (rango 18 - 67). La paquimetría media de la muestra (incluyendo todos los pacientes valorados en esta tesis, esto es, los pacientes no operados, los operados de

LASIK y los operados de LASEK) es de $506,62 \pm 55,39 \mu\text{m}$ (rango 361 - 607). Los valores medios de la PIO para cada tonómetro fueron de: TAG $13,51 \pm 4,27 \text{ mmHg}$. (rango 5 - 26), TCD $17,49 \pm 4,05 \text{ mmHg}$. (rango 10,30 – 31,05) y TIS $17,84 \pm 8,05 \text{ mmHg}$ (rango 7,40 – 41,30).

Parámetro	Número	Porcentaje		
Sexo				
Femenino	47	42,73		
Masculino	63	57,27		
	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	33,80	16,77	18	67
Defecto refractivo esférico	-3,45	1,8	-1	-6
Defecto refractivo cilíndrico	-0,8	0,6	0	-2
ECC	506.62	55.39	361	607

Tabla 4: Estadísticos descriptivos para el sexo, edad, defecto refractivo y ECC en la muestra general, incluyendo los pacientes normales, operados de LASIK y operados de LASEK.

Tonómetro \ PIO	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
TAG	13,51	4,27	5,00	26,00
TCD	17,49	4,05	10,30	31,05
TIS	17,84	8,05	5,66	45,90

Tabla 5: Estadísticos descriptivos de los valores de PIO con TAG, TCD y TIS en la muestra general, incluyendo los pacientes normales, operados de LASIK y operados de LASEK..

La estadística descriptiva en el grupo de pacientes normales (no operados de cirugía refractiva) es la misma que la del grupo del apartado 1 (tabla 1).

En el grupo LASIK se incluyen 81 ojos de 41 pacientes. El grupo está formado por 22 mujeres y 19 hombres. La edad media del grupo es de $34,91 \pm 8,66$ años (rango 22 - 52). La paquimetría media en este grupo es de $496,65 \pm 47,44$ μm (rango 396 - 594). Los valores medios de la PIO para cada tonómetro fueron de: TAG $11,08 \pm 3,16$ mmHg. (rango 5 - 23,50), TCD $15,76 \pm 3,08$ mmHg. (rango 6,50 - 18,50) y TIS $17,34 \pm 7,18$ mmHg (rango 5,31 - 45,90).

Parámetro	Número	Porcentaje		
Sexo				
Femenino	22	53,66		
Masculino	19	46,34		
	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	34,91	8,66	22	52
Defecto refractivo esférico	-3,65	1,9	-1	-6
Defecto refractivo cilíndrico	-0,8	0,5	0	-2
ECC	496,65	47,44	396	594

Tabla 6: Estadísticos descriptivos para el sexo, edad, defecto refractivo y ECC en el grupo de pacientes operados de LASIK

Tonómetro \ PIO	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
TAG	11,08	3,16	5,00	23,50
TCD	15,76	3,19	10,30	23,80
TIS	17,34	7,18	7,64	45,90

Tabla 7: Estadísticos descriptivos de los valores de PIO con TAG, TCD y TIS en el grupo de pacientes operados de LASIK

En el grupo LASEK se incluyen 31 ojos de 16 pacientes. La distribución por sexos es de 9 mujeres y 7 hombres. La edad media del grupo es de $33,87 \pm 12,08$ años (rango 19 - 65). La paquimetría media en este grupo es de $428,96 \pm 50,93 \mu\text{m}$ (rango 361 - 523). Los valores medios de la PIO para cada tonómetro fueron de: TAG $12,04 \pm 3,08$ mmHg. (rango 6,50 - 18,50), TCD $16,62 \pm 3,29$ mmHg. (rango 11,75 - 23,50) y TIS $17,40 \pm 7,08$ mmHg (rango 5,66 - 34,10).

Parámetro	Número	Porcentaje		
Sexo				
Femenino	9	56,25		
Masculino	7	43,75		
	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	33,87	12,08	19	65
Defecto refractivo esférico	-3,25	1,7	-1	-6
Defecto refractivo cilíndrico	-0,7	0,5	0	-2
ECC	428,96	50,93	361	523

Tabla 8: Estadísticos descriptivos para el sexo, edad, defecto refractivo y ECC en el grupo de pacientes operados de LASEK

Tonómetro \ PIO	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
TAG	12,04	3,08	6,50	18,50
TCD	16,62	3,29	11,75	23,50
TIS	17,40	7,08	5,66	34,10

Tabla 9: Estadísticos descriptivos de los valores de PIO con TAG, TCD y TIS en el grupo de pacientes operados de LASEK

Vamos a analizar por separado para cada tonómetro los resultados de la fórmula de regresión múltiple del estudio:

$$\mathbf{PIO = \alpha_0 + (\alpha_1 \times \text{Edad}) + (\alpha_2 \times \text{ECC}) + (\alpha_3 \times \text{Tipo de Cirugía}) + (\alpha_4 \times \text{K})}$$

La formula para la TIS excluirá la K, ya que K ya se ha utilizado para calcular la PIO con TIS. Por tanto la fórmula para el TIS sería:

$$\mathbf{PIO = \alpha_0 + (\alpha_1 \times \text{Edad}) + (\alpha_2 \times \text{ECC}) + (\alpha_3 \times \text{Tipo de Cirugía})}$$

2.1. Con TAG

La media obtenida de PIO medida con TAG es de 13,51 mmHg, con una desviación estándar de 4,27 y un rango de 5-26 mmHg.

Aplicando al fórmula de regresión descrita previamente, se obtiene un valor de R^2 Ajustada de 0,4067 ($p < 0.0001$). Los coeficientes obtenidos para cada uno de los parámetros descritos en el material y métodos se muestran en la tabla 10.

	Coeficiente	DE	t	P	Intervalo de confianza 95%	
Constante	-1.15	2.97	-0.39	0.699	-7.02	4.72
Edad	0.06	0.015	3.95	0.000	0.03	0.09
ECC	0.02	0.005	5.06	0.000	0.01	0.03
LASIK	-2.75	0.59	-4.61	0.000	-3.93	-1.57
LASEK	0.06	0.92	0.07	0.945	-1.76	1.89
K	-49,52	21,23	-2,33	0,021	-91,38	-7,65

Tabla 10: Resultados numéricos de la fórmula multivariante para TAG.

La edad, el ECC, el tipo de cirugía refractiva y la K, explican el 40,67 % del valor de la PIO medida con TAG.

Por cada año de edad, la PIO aumenta 0,06 mmHg (0,03-0,09) ($p < 0.0001$).

Aumentos de una micra en el ECC producen un aumento de 0,02 mmHg (0,01-0,03) en las lecturas de la PIO con TAG ($p < 0.0001$).

Estar operado de LASIK produce un descenso adicional en las lecturas de la PIO de 2,75 mmHg (-3,93 a -1,57) ($p < 0.0001$), independientemente de los cambios producidos por la edad y el ECC. Sin embargo, estar operado de LASEK no produce cambios estadísticamente significativos en las lecturas del TAG ($p = 0,94$).

Por cada aumento de 10^{-2} en el valor de la K, disminuye la PIO en 0,49 mmHg ($p = 0,02$).

2.2. Con TCD

La media del valor de la PIO medida con TCD es de 17,49 mmHg, con una desviación estándar de 4,05 y un rango de 10,30-31,05 mmHg. El valor de R^2 Ajustada para el TCD es de 0,2591 ($p < 0.0001$). Los coeficientes obtenidos para cada uno de los parámetros analizados se muestran en la tabla 11.

	Coeficiente	DE	t	P	Intervalo de confianza 95%	
Constante	3,45	3,16	1,09	0,275	-2,76	9,68
Edad	0,05	0,016	3,44	0,001	0,02	0,09
ECC	0,02	0,005	4,33	0,000	0,01	0,03
LASIK	-1,46	0,633	-2,31	0,022	-2,71	-0,21
LASEK	1,08	0,98	1,11	0,269	-0,84	3,02
K	-36,45	22,52	-1,62	0,107	-80,86	7,95

Tabla 11: Resultados numéricos de la fórmula multivariante para TCD.

En la medida de la TCD la edad, el ECC y el tipo de cirugía refractiva, explican el 25,91 % del valor de la PIO.

Por cada año de edad, la PIO aumenta 0,05 mmHg (0,02-0,09) ($p=0.001$). Por cada micra que aumenta el ECC la PIO medida con TCD aumenta 0,02 mmHg (0,01-0,03) ($p < 0.0001$).

La cirugía LASIK condiciona una disminución de la PIO de 1,46 mmHg (2,71-0,2) ($p=0.022$). Al igual que con el TAG, la cirugía tipo LASEK no produce cambios adicionales estadísticamente significativos en las lecturas de la PIO con el TCD

($p=0,26$). En el caso del TCD, la K no produce cambios estadísticamente significativos en la medida de la PIO.

2.3. Con TIS

Con el TIS, el valor medio de la PIO es de 17,84 mmHg, con una desviación estándar de 8,05 y un rango de 7,40-41,30 mmHg. La R^2 Ajustada para la TIS es de 0,05 ($p<0.02$). Los coeficientes obtenidos para cada uno de los parámetros se muestran en la tabla 12.

	Coeficiente	DE	t	P	Intervalo de confianza 95%	
Constante	-1,40	7,03	-0,20	0,842	-15,27	12,47
Edad	0,07	0,03	2,02	0,045	0,001	0,15
ECC	0,02	0,012	2,28	0,024	0,003	0,05
LASIK	1,46	1,40	1,04	0,299	-1,306	4,23
LASEK	3,60	2,19	1,64	0,102	-0,72	7,92

Tabla 12: Resultados numéricos de la fórmula multivariante para TIS.

En el valor de la PIO con la TIS, las variables edad, ECC y tipo de cirugía refractiva, explican solamente el 5% del valor de la medida. Analizando cada componente de la fórmula para la TIS, por cada año de edad, la PIO aumenta 0,07 mmHg (0,001-0,15) ($p=0.04$). Por cada micra que aumenta el ECC la PIO medida aumenta 0,02 mmHg (0,003-0,05) ($p=0.024$). Con la TIS, ni la cirugía tipo LASIK ni tipo LASEK, produce una disminución significativa adicional de la PIO ($p=0.29$ para LASIK, y $p=0,102$ para LASEK).

3. Estudiar las diferencias en los valores de K entre los pacientes normales y los operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.

Los estadísticos descriptivos de K se muestran en la tabla 13.

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Muestra	0,017	0,011	-0,008	0,091
Normales	0,019	0,012	-0,007	0,091
LASIK	0,015	0,009	-0,008	0,047
LASEK	0,014	0,007	0,002	0,034

Tabla 13: Estadísticos descriptivos del valor de K en la muestra general, y en los 3 grupos del estudio, pacientes no operados, operados mediante LASIK y operados mediante LASEK.

La media de rigidez en los pacientes normales fue de 0,019, en los pacientes operados de LASIK 0,015 y en los pacientes operados de LASEK 0,014.

Se obtuvo una distribución normal para el valor de K en los tres grupos (Fig. 11-13).

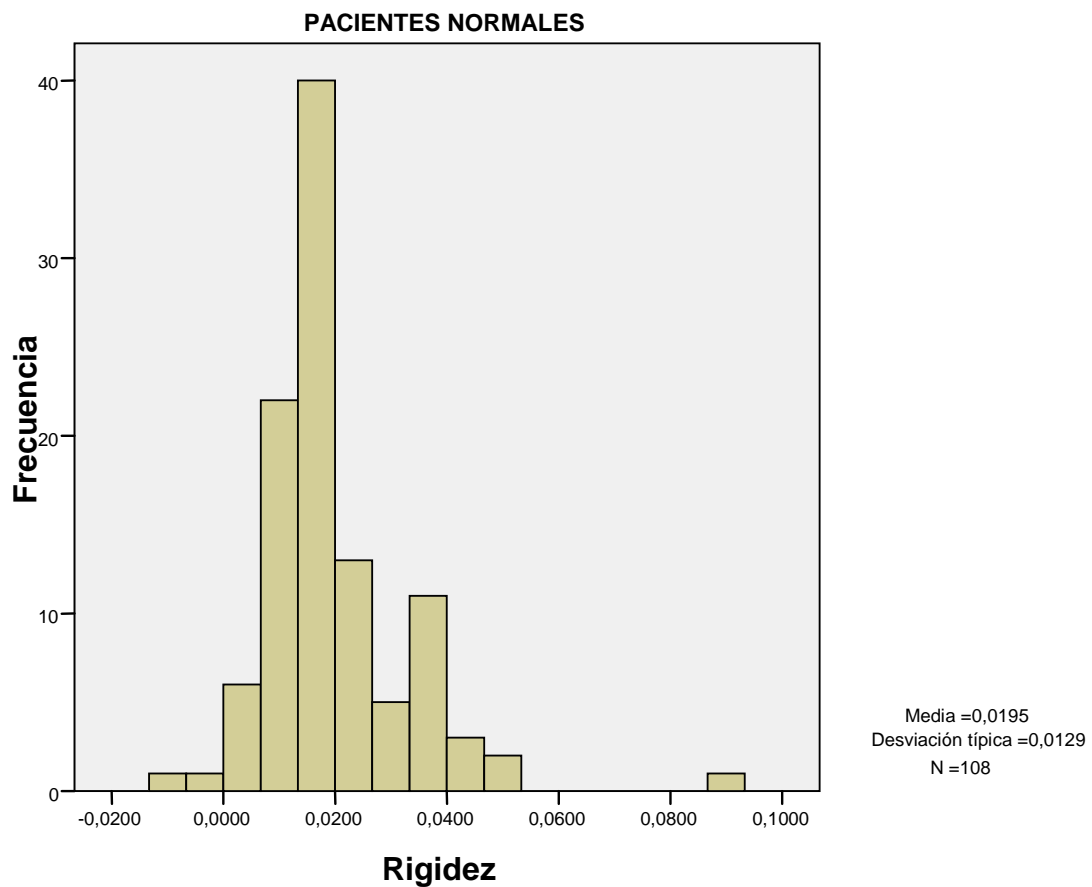


Fig. 11. Distribución de la K en pacientes normales

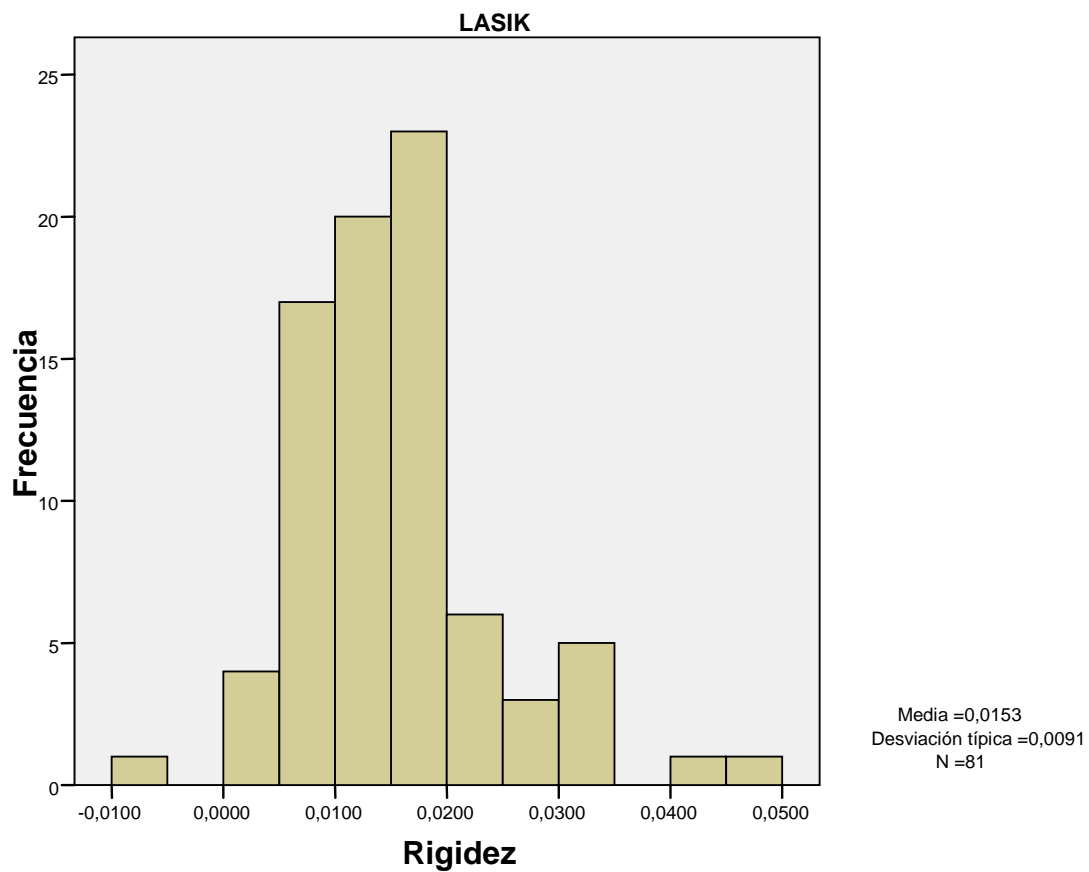


Fig. 12. Distribución de la K en pacientes operados mediante LASIK

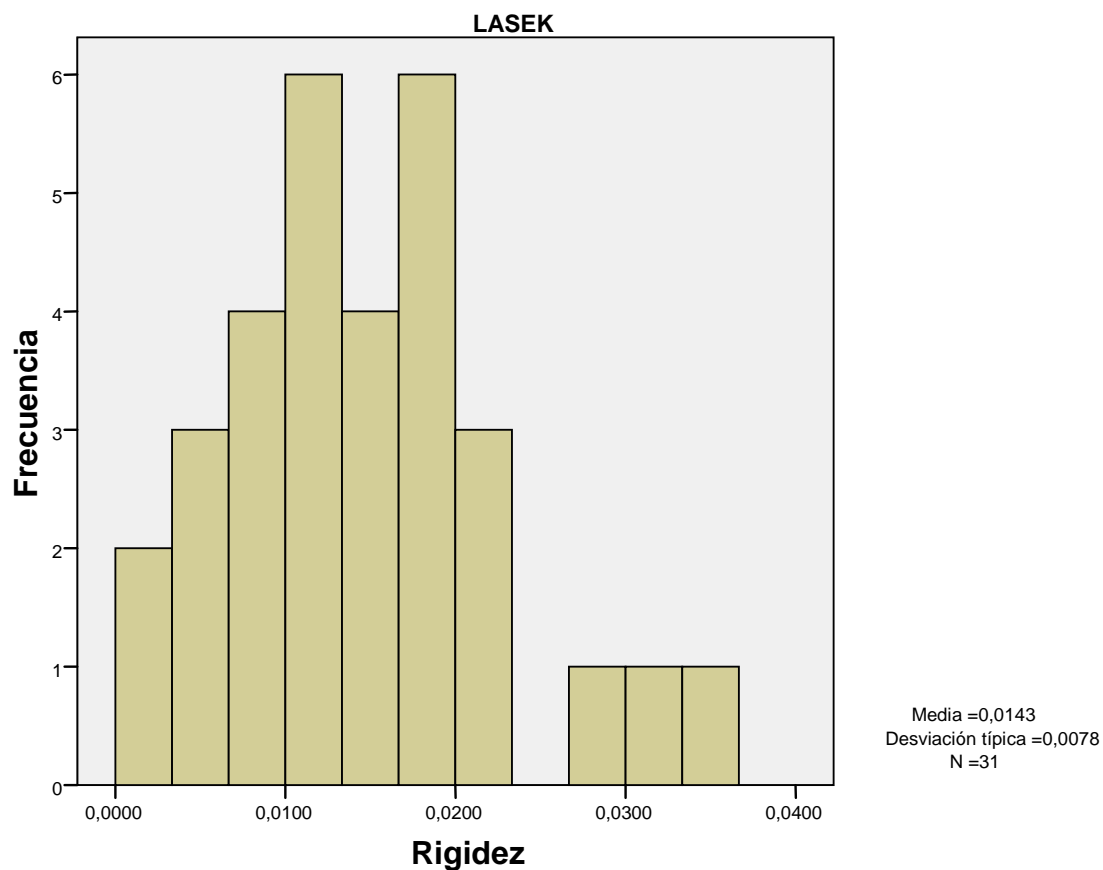


Fig. 13. Distribución de la K en pacientes operados mediante LASEK

El análisis mediante ANOVA con el estadístico de Student-Newman-Keuls, mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes normales y operados de cirugía refractiva ($p < 0,012$).

- 4. Estudiar la correlación entre el valor de rigidez ocular y el ECC tanto en pacientes normales como operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.**

La rigidez ocular no se correlaciona de forma estadísticamente significativa con ECC ni en la muestra globalmente ($p=0,07$) ni analizando cada uno de los grupos de pacientes normales ($p=0,53$), operados mediante LASIK ($p=0,31$) y mediante LASEK ($p=0,90$).

DISCUSIÓN

1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIO con el TAG (patrón oro) y los otros dos métodos de medida (TCD y TIS) en pacientes normales

Con los datos obtenidos, observamos que la TAG y la TCD, tienen una alta correlación, aunque la TCD muestra valores de PIO más elevados. Esto sugiere una diferente calibración de ambos tonómetros, que sin embargo sí son capaces de medir el mismo valor con una alta correlación ($r=0,883$). Estos datos concuerdan con los publicados previamente por otros autores²⁸⁹⁻²⁹³.

Probablemente esta diferencia se deba a que TCD fue calibrado con valores manométricos por canulación directa y no enfrentado con la TAG.

Este dato puede ser de mucha relevancia clínica en caso de cambiar el sistema de medida por aplanación al sistema de contorno dinámico en la práctica diaria, ya que se obtendrán medidas más elevadas de PIO, sin que reflejen verdaderamente un aumento de la PIO respecto a valores previos.

La correlación entre la TAG y la TCD, y el TIS es estadísticamente significativa, es decir miden lo mismo, pero con una correlación moderada ($r=0,460$ y $r=0,491$ respectivamente). Esto puede deberse a varios factores. En primer lugar a la mayor variabilidad de la medida con el TIS. Observamos que la DE de las medidas realizadas con TIS es aproximadamente el doble que en las medidas realizadas con TAG y TCD (DE = 8,94 con TIS, y 4,13 y 4,25 con TAG y TCD respectivamente). Además el rango es también mucho más amplio con TIS (7,40-41,30 mmHg.) que con TAG (8-26 mmHg.) y TCD (12,05-31,05 mmHg.). Esta mayor variabilidad de la TIS, es la que condicionó que fuese desplazada por la TAG, mucho menos variable. Las diferencias pueden deberse también a que aunque miden la PIO de forma indirecta, el mecanismo

en distinto, ya que TAG mide la facilidad con que se aplana la cornea, y TIS mide la facilidad con la que se indenta, y por lo tanto se ven artefactados por factores distintos. Como la medida es indirecta, el objetivo es ver cual de los tonómetros se aproxima más a la medida por canulación. Clínicamente en pacientes normales, los estudios previos demuestran una mayor similitud con TAG y TCD que con TIS. Con la aparición de la cirugía refractiva corneal cambia enormemente el escenario de la población general, ya que existe una gran cantidad de pacientes operados de cirugía refractiva, y algunos de ellos, desarrollarán glaucoma en el futuro. No existen estudios comparativos con canulación y los tres tonómetros en pacientes operados de cirugía refractiva, para ver cual de ellos se aproxima más a la PIO real por canulación. Dado que la presencia del colgajo puede condicionar cambio que afecte más a un mecanismo de medida que a otro, los conceptos de la variabilidad y precisión de los distintos tonómetros en la población general deben ser comprobados en el subgrupo de pacientes operados de cirugía refractiva, para ver cual es el mejor tonómetro para calcular la PIO de forma indirecta.

Sería interesante por tanto, el desarrollo de nuevos tonómetros, basados en el principio de indentación, con tecnología moderna y automatizada que permitan una menor variabilidad en las medidas. Un ejemplo de nuevo tonómetro basado en el principio de indentación sería el Analizador de Respuesta Ocular (ORA) (Reichter Inc., Depew, USA). Sin embargo este aparato está más destinado a medir la histéresis corneal que la PIO, mostrando en algunos estudios realizados mediciones más altas y en otros más bajas que GAT^{421,422}.

2. Comparar el efecto del ECC, del tipo de cirugía, de la edad y de la K sobre la medida de la PIO con los distintos tonómetros

Lo primero que hay que destacar es la diferencia en los valores medios de los grupos de pacientes no operados, operados de LASIK y operados de LASEK. Las medias de los grupos no reflejan valores medios reales de la población general en cada grupo, ya que el estudio se ha realizado con una muestra seleccionada en función del ECC, para incluir mayor número de valores paquimétricos extremos. De esta forma la muestra está destinada a mostrar el mismo efecto del ECC en los distintos subgrupos. Lógicamente como en los candidatos a cirugía refractiva corneal con ECC grueso se indican fundamentalmente técnicas bajo colgajo estromal y no de superficie, es muy difícil encontrar casos de pacientes operados de LASEK con ECC grueso, y por ello en nuestro estudio el número de pacientes de este subgrupo es menor. Sería interesante poder realizar nuevos estudios que incluyan un mayor número de pacientes operados de LASEK con ECC grueso, para valorar el comportamiento de los mismos tras la cirugía refractiva.

2.1. Con TAG

Los componentes de la fórmula de regresión utilizada explican el 40,67% del valor de la PIO medida con el TAG. Esto demuestra la gran dependencia de la medida indirecta de la PIO mediante aplanación de los factores biomecánicos corneales.

Nuestro estudio obtiene resultados que corroboran como se explicó en la introducción, que la edad influye en los resultados de la medida, produciéndose un aumento de la PIO

a medida que aumentan la misma^{209,215,226-229}. Según nuestros resultados, por cada año de edad, aumenta la PIO 0,06 mmHg.

También obtenemos una dependencia entre el medida de la PIO con TAG y el ECC, aumentando la PIO 0,02 mmHg por cada micra que aumenta el ECC. Esta correlación concuerda con los resultados obtenidos previamente por distintos autores en múltiples estudios^{272,272,301,313-315}.

Como hemos visto la correlación entre ECC y PIO medida con TAG es bien conocida²⁷¹⁻²⁷⁴. Para mejorar la precisión del TAG se han propuesto distintos nomogramas que contrarrestan el efecto del ECC sobre la PIO^{272,313,314}. La existencia de distintos nomogramas para obtener un mismo valor sugiere que ninguno de ellos es completamente preciso para predecir la “verdadera” PIO. Además estos nomogramas solo consideran que el ECC afecta la PIO, y no tienen en cuenta otros factores biomecánicos corneales. Por ejemplo, el modulo de elasticidad corneal puede tener mayor influencia en la medida indirecta de la PIO que el ECC o la curvatura corneal. Las lecturas tonométricas pueden desviarse de las “reales” cuando el ECC, la curvatura o las propiedades biomecánicas de la cornea varían de los valores normales. Usando modelos matemáticos teóricos, la PIO predicha con TAG han mostrado errores de 2,87 mmHg por variaciones en el ECC, 1,76 mmHg por cambios en el radio de curvatura y 17,26 mmHg por cambios aislados en las propiedades biomecánicas corneales⁴²³. Stodmeister propuso que la linealidad de las formulas solo puede ser asumida dentro de un rango limitado, y que aunque esto ocurre en la mayoría de los casos, demuestra que otros factores corneales pueden afectar las lecturas de la PIO³¹³. Kohlhaas y col. comunicaron que el 8% de los valores de “PIO corregida” mostraron variaciones

mayores de 1,5 mmHg, haciéndolas clínicamente relevantes. Por ello sugiere el posible efecto de otros factores corneales³¹⁴. Además sólo sujetos sanos sin cirugía previa o que no tenían hipertensión ocular fueron incluidos en la elaboración de estos nomogramas, haciéndolos no válidos para calcular la PIO tras la cirugía refractiva. Además tras el LASIK no solo disminuye el ECC, sino que también pueden alterarse otras propiedades biomecánicas corneales por la creación del colgajo laminar corneal. Nosotros observamos cómo la existencia de un colgajo corneal en el LASIK, condiciona un mayor descenso de la PIO que el producido simplemente por la disminución del ECC con el TAG.

Nuestros resultados indican que la cirugía LASIK produce un descenso de la PIO obtenida con TAG adicional al producido por la disminución del ECC. Sin embargo la cirugía LASEK no produce ningún descenso adicional al producido por la ablación del estroma corneal. Como hemos visto en la introducción, muy pocos estudios comparan directamente el efecto de la cirugía LASIK y PRK/LASEK en las medidas de la TAG³⁹⁰⁻³⁹². Estos autores no utilizaron MMC durante los procedimientos ablativos de superficie (PRK o LASEK), y por lo tanto, el haze que puede desarrollarse en algunos de los ojos sometidos a ablaciones de superficie, puede actuar como un factor de confusión, ya que la elasticidad corneal puede cambiar, no sólo por la disminución del ECC, sino también por la cicatrización corneal. Para evitar este factor de confusión, en esta tesis se ha aplicado MMC a los casos de LASEK con una ablación mayor de 50 micras. Este estudio demuestra que el LASIK produce una disminución de los valores de la PIO medida con TAG que es independiente de los cambios en el ECC. Sin embargo, la cirugía tipo LASEK no produce ningún cambio adicional en la medida de la PIO aparte del esperado por la disminución del ECC.

Nuestro resultados concuerdan con los comunicados por muchos estudios, en los que se observa la disminución de los valores de la PIO tras el LASIK medidos con TAG, tonometría de no contacto y pneumotonometría^{396-399,401,404,408,410-412}. Sólo uno observa que no hay diferencias en la PIO antes y después de la cirugía⁴⁰⁶.

Respecto a las ablaciones de superficie, hay estudios que comunican una disminución de la PIO tras la PRK^{386-388,393}. Estos estudios a diferencia del nuestro, están realizados con tonometría de no contacto y con Pneumotonometría y no con el TAG. Sin embargo estudios que comparan la PIO medida de forma indirecta con Pneumotonometría con medidas por canulación directa en modelos animales, no encuentran diferencias tras la PRK^{394,395}. Hjortdal y col. no encuentran diferencias en el modulo de Young entre los ojos control y ojos con ablaciones de superficie profundas, explicándose los cambios en la resistencia a la tensión corneal entre los distintos grupos por los cambios en el ECC³³⁸. Los resultados obtenidos en esta tesis son compatibles con estos artículos, con la diferencia de que en nuestro estudio la técnica quirúrgica de superficie realizada fue el LASEK con MMC y no la PRK. Tamburelli observa una infraestimación de los aumentos de la PIO tras la sobrecarga hídrica en pacientes operados de PRK, sin que las diferencias en el ECC puedan explicar esta infraestimación, sugiriendo que otros factores biomecánicos corneales distintos al ECC puede jugar un papel cuando la cornea está sometida a variaciones dinámicas de la PIO³⁸⁹.

Pocos estudios han comparado directamente los efectos sobre la PIO de la cirugía de superficie frente a la cirugía tipo LASIK. Hjortdal y col. observaron una menor diferencia entre la PIO preoperatoria y postoperatoria tras la PRK que tras el LASIK³⁹⁰. Además comunican un aumento tardío de la PIO tras la PRK, probablemente debido al tratamiento corticoideo más prolongado de este tipo de cirugía. Además refieren que los cambios de PIO tras la PRK durante el postoperatorio podrían ser debidos a la

formación de una pseudomembrana de Bowman, que pudiese condicionar un cambio en las propiedades biomecánicas corneales. Sin embargo, estos cambios parecen ser insignificantes en las cirugías tipo LASIK, ya que las medidas de la TAG permanecieron estables durante todo el periodo postoperatorio. Los grupos de Gimeno y Svedberg también encontraron un descenso significativo de la PIO tras ambas cirugías, cirugía de superficie y LASIK^{391,392}. En esta tesis también se observa una menor disminución en la cirugía de superficie tipo LASEK que en el LASIK. En este caso, observamos que el mayor descenso se produce por el efecto adicional de la cirugía tipo LASIK, ya que en el LASEK solo se observa el efecto depresor de la PIO por la disminución del ECC sin descenso adicional por el tipo de cirugía. Dado que con el uso de MMC en el LASEK la única diferencia entre LASIK y LASEK en esta tesis es la existencia de un corte corneal en el LASIK durante la creación del lentículo corneal, se postula que este corte corneal produce una alteración de las propiedades biomecánicas corneales, que condiciona una infraestimación de la PIO con el TAG, no presente en el LASEK.

Estos resultados del efecto del corte en el LASIK, son compatibles con los resultados comunicados por Park, en los que se compara la PIO en pacientes operados de LASIK, medida en el centro de la cornea, con la obtenida en el lado nasal, donde estaba situada la bisagra del lentículo corneal⁴⁰². Observaron una mayor disminución de la PIO medida en el centro de la cornea que en el lado nasal, lo que puede explicarse por una menor alteración de la estabilidad corneal en el lado nasal por la presencia de la bisagra. Estos resultados favorecerían la hipótesis de que el corte corneal en el LASIK produce una alteración de la biomecánica corneal que condiciona una lectura menor de la PIO con el TAG. Zadok y col. también comunican una diferencia estadísticamente significativa entre la PIO medida en el centro de la cornea comparada con la PIO medida en la

periferia temporal, medida con el pneumotonometro³⁹⁸. Sin embargo, estos autores no comunican en el estudio la localización de la bisagra del lentículo.

La aparente discrepancia entre los resultados de esta tesis y los publicados en la literatura científica respecto al efecto de la cirugía de superficie sobre la medida de la PIO con TAG puede ser debida a que los ojo operados con cirugía de superficie suelen desarrollar cierto grado de fibrosis subepitelial o haze si no se utiliza MMC intraoperatoria. Se sabe bien que el desarrollo de haze es una manifestación del depósito de colágeno (cicatrización del estroma superficial). Este fenómeno puede afectar a la rigidez corneal y por tanto, actuar como un factor de confusión. Creemos que nuestro estudio analiza mejor el efecto de la ablación de superficie corneal sobre las medidas con GAT por el uso rutinario de MMC en los casos de ablaciones con riesgo de desarrollo de haze. Por ello, nuestros resultados probablemente reflejan de forma más precisa el efecto aislado del adelgazamiento del ECC sobre la medida de la PIO con TAG³⁵²⁻³⁵⁵.

Chang y col. han comunicado que los descensos de la medida de PIO tras LASIK están correlacionados linealmente con la cantidad de ablación corneal realizada, con un descenso adicional de los valores de la PIO de 1,36 mmHg, independientemente de la cantidad de tejido ablacionado, que es probablemente debido a la presencia del colgajo laminar en estas corneas⁴⁰⁷. El grupo de Kohlhass comunicaron una diferencia de $0,73 \pm 2,5$ mmHg entre los valores pre y postoperatorios, adicional a los cambios en el ECC y la queratometría. Estos autores sugieren que esta diferencia resulta del efecto del colgajo sobre las propiedades biomecánicas corneales⁴⁰⁹. Nuestro estudio compara los efectos del LASIK y el LASEK en las medidas de la PIO. Ambos procedimientos solo difieren en la existencia de un corte corneal con microqueratomo en el grupo operado con LASIK. Esto contrasta con los estudios previos, en los cuales los grupos de LASIK

y ablación de superficie se diferencian, no solo en la presencia de un corte laminar en el LASIK, sino también en el cierto grado de haze que los ojos con ablación de superficie pueden tener. Esto puede explicar nuestro hallazgo de que la cirugía tipo LASIK produce un descenso adicional de -2,75 mmHg (-3,93 a -1,57) en la PIO (adicionales al efecto depresor por el adelgazamiento del ECC) y la cirugía tipo LASEK no produce ningún descenso adicional al inducido por el adelgazamiento del ECC.

Descensos significativos de la PIO de $1,0 \pm 3,21$ mmHg también se han comunicado tras queratotomía radial, mostrando una correlación positiva con el número de incisiones corneales³⁸³. Este hallazgo también apoya la de que los cortes corneal pueden modificar las propiedades biomecánicas corneales y producir un descenso de las medidas de la PIO.

Una debilidad del presente estudio podría ser el bajo número de pacientes en el grupo LASEK, aunque fue suficiente para aplicar pruebas estadísticas paramétricas.

Observamos como la influencia de la K aunque estadísticamente significativa, es de escasa cuantía, ya que: la desviación estándar de la K en la muestra del estudio es de 0,011 y el análisis multivariante muestra que cambios de 0,01 en la K, producen cambios de 0,49 mmHg en la PIO.

2.2. Con TCD

Nuestros resultados demuestran una menor variabilidad del TCD que el TAG, aunque clínicamente irrelevante (0,22 mmHg de diferencia en el error estándar). Esto puede deberse o bien a una mayor precisión, o bien al hecho de ser un tonómetro digital, que no depende de la colaboración del observador para realizar la medida.

Las lecturas de la PIO con el TCD están menos influenciadas por los parámetros estudiados que con el TAG. La edad, el ECC y el estar operado o no de cirugía refractiva, explican el 25,01% del valor de la PIO, a diferencia del casi 40% de la TAG.

Se observa como la edad nuevamente condiciona un aumento del valor de la PIO por cada año que aumenta la edad.

Nuestros resultados indican que el TCD sí se ve influenciado por el ECC y la cirugía tipo LASIK. Sin embargo no se modifican sus lecturas de la PIO por la cirugía tipo LASEK.

Como alternativa a los nomogramas comentados anteriormente, se han diseñado tonómetros que teóricamente no se ven afectados por el ECC, para intentar obtener un valor “real” de la PIO, como por ejemplo en TCD. Sin embargo, no se ha estudiado la influencia de los nuevos tonómetros por otras propiedades biomecánicas corneales. La mayor parte de los artículos publicados, comunican que las lecturas de la PIO con el TCD no se afectan por el ECC a diferencia del TAG^{289,291,295,296,321-325}. La mayor parte de estos estudios tienen un rango amplio de ECC pero sin embargo, no especifican el número de valores extremos. Dado que el TCD está calibrado para un rango paquimétrico centrado en la curva de distribución del ECC en la población, si se realizan estudios con TCD en la población general, encontraremos poca modificación de la PIO por el ECC, mientras que si se realiza el estudio con corneas fuera de los valores centrales de ECC, la modificación de los valores de la PIO va a ser mucho mayor. Los estudios citados no especifican el número de pacientes en los valores extremos de ECC, lo que puede implicar un insuficiente tamaño muestral de estos valores como para detectar diferencias estadísticamente significativas. Estudios que sí estratifican en

función del ECC, encuentran una correlación estadísticamente significativa entre el ECC y los valores de la PIO medidas por TCD, siendo esta correlación menor que la existente entre ECC y la TAG²⁹⁴. Resultados similares han sido comunicados en sujetos sanos³²⁸ y pacientes con glaucoma³²⁹⁻³³¹. Doyle y col. Encontraron una mayor dependencia de la TCD con el ECC en valores paquimétricos altos que la TAG³³². Nuestros resultados muestran una correlación significativa entre la TCD y el ECC. Es más, los incrementos de PIO por cada micra son similares con los dos tonómetros (0,025 con TCD y 0,027 con TAG).

También se ha comunicado que el LASIK no afecta las lecturas de la PIO obtenidas con el TCD^{289,321,322,348,415,416}. En contraste con estos artículos, nosotros encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el ECC y la TCD, y creemos que es debido a que en nuestro estudio incluye más casos con valores de ECC extremos. Por cada micra que aumenta el ECC, obtenemos un aumento de 0,02 mmHg de la PIO, siendo estos valores equivalentes a los obtenidos con el TAG. Sin embargo, nuestro estudio sí refleja una menor modificación de la PIO medida en pacientes operados con LASIK, con el TCD que con TAG, con un descenso adicional de la PIO de 1,46 mmHg con el TCD y de 2,75 mmHg con el TAG. Dado que no son bien conocidos los factores biomecánicos corneales alterados al producir un corte laminar corneal durante la cirugía tipo LASIK, puede ser que los dos tonómetros se afecten de forma distinta por los distintos factores, lo que condicione una menor influencia del TCD por la cirugía tipo LASIK. La cirugía tipo LASEK no produce un cambio adicional en las lecturas de la PIO con el TCD, sobre el producido por los valores del ECC. No conocemos ninguna publicación previa en la literatura que estudie los cambios en la medida de la PIO con TCD tras procedimientos ablativos corneales de superficie.

Nuevamente la influencia de la K es muy pequeña y en este caso no es significativa, Cambios en 0,01 en la K, producen un descenso de la PIO de 0,36 mmHg.

2.3. Con TIS

Nuestros resultados muestran la mayor variabilidad del TIS, que se reflejan en una desviación estándar mucho más amplia en las medidas de la PIO que la obtenida con TAG o TCD. La desviación estándar obtenida con el TIS es de 8,05 mmHg frente a los 4,27 mmHg del TAG y los 4,05 mmHg del TCD. Esta gran variabilidad ha sido uno de los contribuyentes a que el TIS caiga en desuso, ya que la importancia clínica de un error de 4 mmHg es muy grande. Harían falta nuevos modelos automáticos de TIS, para estudiar si la mayor variabilidad en la medida es intrínseca al propio sistema de medida, o si lo es debida al desarrollo más antiguo de la tecnología.

Los resultados obtenidos muestran una mínima dependencia del TIS con los factores estudiados (edad, ECC y cirugía refractiva previa), que en nuestro modelo explican tan solo el 5% de la medida. Vemos que pese a ser un tonómetro más impreciso, este esté influenciado en mucha menor medida por factores extrínsecos a la PIO.

Nuestros resultados indican una correlación significativa entre el ECC medido mediante paquimetría ultrasónica. No conocemos ninguna publicación que comunique la relación entre las medidas de la PIO con TIS y el ECC medido mediante técnicas de paquimetría ultrasónica modernas. Por cada micra que aumenta el ECC, se produce un aumento de 0,2 mmHg de la PIO medida con TIS. Estos resultados son similares a los obtenidos con

TAG y TCD, con la diferencia de que el error estándar con TIS es mucho más amplio, si bien sigue siendo estadísticamente significativa la correlación.

Como hemos visto el TIS es un tonómetro de indentación que ha caído en desuso por la incomodidad de realizar las medidas con el paciente en decúbito y de forma repetida con distintos pesos. Sin embargo como también comentamos, tiene la ventaja de medir la rigidez ocular (K). Los valores de PIO con el TIS se autocorrijen por este conjunto de factores biomecánicos llamados K por Friedenwald y Stiehler^{264,265,424}. No conocemos ninguna comunicación que compare las lecturas tonométricas con TIS tras la cirugía refractiva, ni tipo LASIK ni tipo LASEK. El analizador de respuesta ocular (ORA) es un tonómetro con un mecanismo de medida similar al TIS, salvo que en vez de indentar con un vástago, indenta con aire. Realiza dos medidas durante el proceso de indentación, obteniendo el valor de algunas propiedades biomecánicas corneales, con ellas corrige las medidas obtenidas de la PIO para calcular una “PIO corregida” que no esté influenciada por estas propiedades biofísicas corneales. Las propiedades biofísicas medidas son la histéresis corneal (HC) y el factor de resistencia corneal (corneal resistance factor o CRF). Los estudios iniciales comunican que la PIO corregida con ORA era independiente del ECC³⁴⁵. Sin embargo, el ORA puede sobrestimar la PIO comparada con el TAG y sus lecturas también parecen verse afectadas por el ECC⁴²⁵. También se ha publicado que la HC medida con ORA, disminuye tras la cirugía tipo LASIK, probablemente debido a cambios en las propiedades viscoelásticas de la cornea inducidas por la creación del colgajo corneal^{343,348}. Kirwan y O’Keefe también obtuvieron una disminución de la HC tras la cirugía tipo LASEK, siendo esta disminución similar en la cirugía tipo LASIK y LASEK, sugiriendo que el fino flap de 120 micras no induce ningún cambio biomecánico adicional⁴²⁰. Una limitación de su estudio es que no utilizaron MMC intraoperatoria durante la cirugía tipo LASEK, y

como hemos comentado, la formación de haze tras el LASEK puede modificar las propiedades biomecánicas corneales. Creemos que el uso de MMC en las ablaciones profundas mediante LASEK induce un proceso de cicatrización más homogéneo, evitando el desarrollo de haze. Por ello la alteración de las propiedades biomecánicas corneales inducidas por este haze no deberían ser un factor de confusión en nuestro estudio.

Además como comunican Glass y col en su estudio, la HC no refleja la rigidez ocular. Como ya hemos comentado, la histéresis refleja la diferente respuesta de un material elástico cuando se le somete a tensión que cuando se relaja esa tensión. No mide por tanto un valor único que nos permita conocer la resistencia de la córnea a la aplanación o a la indentación. Es más, estos autores demuestran como una histéresis baja, puede asociarse tanto a una elasticidad elevada o baja, dependiendo de la viscosidad³⁴².

Nosotros hemos obtenido una correlación significativa entre las medidas de PIO con TIS y el ECC. Sin embargo obtenemos que las medidas de PIO con TIS no se ven afectadas por ningún tipo de cirugía refractiva, siempre y cuando estas medidas sean compensadas por la K según el nomograma de Friedenwald. No hemos encontrado cambios significativos en la PIO con TIS ni tras la cirugía tipo LASIK ni tipo LASEK adicionales a los inducidos por el adelgazamiento corneal. El TIS obtiene la PIO con tres medidas diferentes que pueden compensarse con la K mediante el nomograma de Friedenwald^{261,264,265}. Este coeficiente de K parece compensar los cambios en las propiedades biomecánicas corneales que pueden suceder tras la cirugía refractiva tipo LASIK. Solo hemos encontrado una comunicación de un caso clínico en la literatura medica en el cual el TIS confirmase una hipertensión ocular en un paciente operado previamente mediante LASIK, con lecturas tonométricas normales mediante TAG⁴¹⁷. Este caso apoya nuestros resultados de que las medidas de la PIO con el TIS no se ven

afectadas por la existencia de una cirugía refractiva previa ni tipo LASIK ni tipo LASEK.

3. Estudiar las diferencias en los valores de rigidez ocular entre los pacientes normales y los operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.

Nuestros resultados muestran una menor K medida con TIS en los pacientes operados de cirugía refractiva tanto tipo LASIK como LASEK respecto los pacientes no operados. Sin embargo no se observaron diferencias entre los operados mediante LASIK y los operados mediante LASEK. Esto sugiere que la K es capaz de detectar cambios producidos en la biomecánica corneal por la cirugía refractiva y compensar la medida del TIS para no verse influenciado por ella, pero sin embargo no es capaz de detectar los cambios biomecánicos corneales producidos por la presencia del corte corneal en el LASIK.

En nuestro caso, al ser la población control pacientes candidatos a cirugía refractiva, el defecto refractivo entre grupos no muestra diferencias estadísticamente significativas, por lo que se evita un posible sesgo de una posible menor rigidez ocular en pacientes miopes.

No existen estudios previos que comparen la relación entre los tipos de cirugía refractiva y la K medida con el TIS. Existen estudios que comparan el cambio en la histéresis corneal medida con ORA tras la cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK. Se ha comunicado la disminución del valor de la histéresis corneal tras la cirugía tipo LASIK^{343,348}. Kirwan y O'Keefe encontraron una disminución de la histéresis corneal tras el LASEK⁴²⁰. Una limitación de su estudio, es que no usaron

MMC intraoperatoria durante el LASEK y la formación de haze puede modificar las propiedades biomecánicas corneales.

El que no existan diferencias en la K entre pacientes operados mediante LASIK y operados mediante LASEK apoya nuestra hipótesis de que la MMC intraoperatoria en LASEK normaliza la cicatrización corneal evitando la formación de haze y evitando una fibrosis subepitelial que pueda alterar los valores de K.

Medir la K u otros parámetros biomecánicos corneales puede ser de gran relevancia clínica. Actualmente se está dando mucha importancia a estas propiedades, ya que se postula que tengan una influencia importante en enfermedades oculares como el glaucoma o el queratocono. Hasta ahora todos los ensayos se estaban realizando ex vivo sobre tejido corneal. Pero la cornea es un tejido vivo, con una microestructura muy compleja, y regulada por de forma compleja por la fisiología corporal. Tras la muerte, la cornea pierde rápidamente su transparencia y sus propiedades biomecánicas normales⁴²⁶. Estos factores junto con el hecho de que el tejido de estudio si es válido para estudiar sus propiedades, suele serlo para usarse en queratoplastias, hace que sea necesario encontrar un método de medida de las propiedades biomecánicas corneales in vivo. Como hemos visto en la introducción, se ha demostrado que la histéresis se altera en estados corneales patológicos así como por el envejecimiento^{343,345,347}. El único problema es que la HC representa el efecto combinado de la elasticidad y la viscosidad de la córnea. Glass en un modelo capaz de separar viscosidad y elasticidad demuestra como cambios en estas dos variables pueden afectar a la histéresis en distintos sentidos. Una histéresis baja se puede corresponder con una elasticidad alta o baja en función de la viscosidad.

Por lo tanto ORA en su versión actual no mide la rigidez ocular.

El único instrumento del que disponemos para medir la K es el TIS. No obstante la variabilidad del tonómetro en las medidas de la PIO, y la incomodidad del método de medida en decúbito, hacen que su uso en la clínica sea incómodo al igual que era antiguamente. Sería interesante desarrollar nuevos y modernos tonómetros de indentación con el mismo principio de que el TIS pero mecánicos y automatizados que eviten la incomodidad de la medida en decúbito y aporten una menor variabilidad, sin necesidad de realizar 3 medidas intercambiando los pesos. También sería conveniente realizar un estudio donde se correlacionen las medidas de la HC con ORA, con la K medida con TIS, para ver exactamente que relación tienen in vivo estos dos parámetros biomecánicos de la córnea. Otra posibilidad podría ser modificar el software de ORA para permitir obtener más parámetros que los actuales. Cuando esto suceda habrá que comprobar que sistema de indentación (mecánico o por aire) es el más adecuado.

4. Estudiar la correlación entre el valor de rigidez ocular y el ECC tanto en pacientes normales como operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.

La rigidez ocular no se correlaciona de forma estadísticamente significativa con ECC ni en los pacientes normales, ni en los pacientes operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK.

Esta ausencia de correlación significativa implica que el parámetro K mide algo distinto al ECC. Sin embargo es lógico pensar que exista cierta dependencia entre el ECC y K.

Probablemente exista relación, pero en escasa cuantía como para ser detectada por nuestro estudio.

Como comentamos en el punto anterior, existe una disminución de la K en los pacientes operados de cirugía refractiva, tanto LASIK como LASEK. El hecho de que no exista correlación entre la rigidez y el ECC, pero sí que disminuya en los pacientes operados, nos hace plantear que la cirugía refractiva produzca cambios biomecánicos corneales que alteran el parámetro K medido con TIS. Sin embargo estos cambios serían independientes del corte laminar corneal de la cirugía LASIK, ya que no existen diferencias significativas entre LASIK y LASEK. Luego TIS mide mejor la PIO en LASIK no solamente por medir la K y corregirse, sino porque el procedimiento de indentación mecánico es, en sí, mejor para medir la PIO en estos ojos. Una limitación podría ser el menor tamaño muestral de pacientes LASEK, y que con un mayor tamaño muestral sí puedan detectarse estas diferencias debidas exclusivamente al corte producido al crear el colgajo corneal en el LASIK.

Según nuestros resultados, el que un tonómetro de indentación mecánica mida la PIO, mida la K, y calcule la PIO corregida en función de ella, hace que no se altere por los cambios inducidos por la cirugía refractiva corneal. Por lo tanto reiteramos el interés de desarrollar nuevos tonómetros de indentación que solucionen los inconvenientes del TIS, y se puedan usar de forma sencilla y cómoda en la práctica clínica diaria, ya que hasta el momento no se ha desarrollado ningún tonómetro que no se afecte por las modificaciones biomecánicas inducidas por la cirugía refractiva, sobretodo del tipo LASIK.

CONCLUSIONES

Las conclusiones derivadas de esta tesis doctoral son:

1. Existe una alta correlación entre las medidas de PIO obtenidas con el TAG y el TCD, aunque el TCD obtiene valores de PIO más elevados.
2. Las medidas de PIO con el TIS son menos precisas que con el TAG o el TCD, con una correlación significativa pero menor entre el TIS y los otros dos tonómetros.
3. La edad, el ECC y el estar operado de cirugía refractiva explican casi el 40% de la medida de la PIO con el TAG, el 25% con el TCD y tan sólo el 5% con el TIS.
4. La medida de la PIO con TAG se correlaciona de forma estadísticamente significativa con el ECC, con un aumento de 0,2 mmHg por cada micra que aumenta el ECC.
5. La cirugía refractiva tipo LASIK produce un descenso adicional de la PIO medida con TAG de $2,75 \pm 0,59$ mmHg independiente del descenso producido por la disminución del ECC.
6. La cirugía refractiva tipo LASEK, con MMC en ablaciones mayores de 50 micras, no producen ninguna alteración adicional de la medida de la PIO con el TAG de la producida por la disminución del ECC.

7. La PIO medida con TCD se correlaciona de forma estadísticamente significativa con el ECC, con un aumento de 0,2 mmHg por cada micra que aumenta el ECC. Este aumento es el mismo que el observado con el TAG.
8. La cirugía refractiva tipo LASIK condiciona un descenso adicional de la PIO medida con TCD de $1,46 \pm 0,92$ mmHg al producido por la disminución del ECC. Por tanto el TCD es sensible a los cambios producidos por el colgajo en la cirugía tipo LASIK.
9. La cirugía refractiva tipo LASEK no condiciona cambios adicionales en la medida de la PIO con el TCD de los producidos por la disminución el ECC.
10. La medida de la PIO con el TIS se correlaciona de forma estadísticamente significativa con el ECC.
11. La medida de la PIO con el TIS no muestra cambios estadísticamente significativos tras la cirugía refractiva, ni tipo LASIK, ni tipo LASEK, haciendo que este tonómetro sea el único de los analizados cuya medición de la PIO no se modifica tras la cirugía tipo LASIK.
12. La cirugía refractiva tipo LASEK no modifica las lecturas de ninguno de los tonómetros estudiados salvo por la disminución del ECC.

13. Las propiedades biomecánicas corneales están más fisiológicamente conservadas en el LASEK que en el LASIK, dado que no existe ningún corte laminar corneal, sin producir alteraciones adicionales en la medida de la PIO con ninguno de los tonómetros estudiados.
14. La K influye de forma significativa pero con escasa cuantía en el valor de la PIO medida por TAG (por cada 0,01 que aumenta la K, disminuye la PIO 0,49 mmHg). Con TCD no produce cambios estadísticamente significativos.
15. Los pacientes operados de cirugía refractiva, tanto tipo LASIK como tipo LASEK, tienen valores de K menores que las corneas no operadas, con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes operados con cirugía tipo LASIK y tipo LASEK.
16. No existe una correlación estadísticamente significativa entre la K y el ECC.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. Savona: Dogma, 2008.
2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-393.
3. Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2002;109:1047-1051.
4. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PT. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2005;112:1487-1493.
5. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Nemesure B, Li X, Schachat A, Hennis A. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol* 2001;119:89-95.
6. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-267.
7. Anton A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma* 2004;13:371-376.
8. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-1504.
9. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995;102:48-53.
10. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol* 1993;77:17-21.

11. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:1661-1669.
12. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991;266:369-374.
13. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994;112:821-829.
14. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1819-1826.
15. Rylander NR, Vold SD. Cost analysis of glaucoma medications. *Am J Ophthalmol* 2008;145:106-113.
16. Gottlieb LK, Schwartz B, Pauker SG. Glaucoma screening. A cost-effectiveness analysis. *Surv Ophthalmol* 1983;28:206-226.
17. Kolker AE, Becker B. 'Ocular hypertension' vs open-angle glaucoma: a different view. *Arch Ophthalmol* 1977;95:586-587.
18. Chandler PA, Grant WM. 'Ocular hypertension' vs open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:585-586.
19. Phelps CD. Ocular hypertension: to treat or not to treat. *Arch Ophthalmol* 1977;95:588-589.
20. Shaffer R. 'Glaucoma suspect' or 'ocular hypertension'. *Arch Ophthalmol* 1977;95:588.
21. Bankes JL, Perkins ES, Tsolakis S, Wright JE. Bedford glaucoma survey. *Br Med J* 1968;1:791-796.
22. Hollows FC, Graham PA. Intra-ocular pressure, glaucoma, and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol* 1966;50:570-586.

23. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, Nickerson RJ, Pool J, Colton TL, Ganley JP, Loewenstein JI, Dawber TR. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
24. Norkov K. Routine tonometry in ophthalmic practice. I. Primary screening and further examinations for diagnostic purposes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1970;48:838-872.
25. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:83-91.
26. Armaly MF. Ocular pressure and visual fields. A ten-year follow-up study. *Arch Ophthalmol* 1969;81:25-40.
27. Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, Becker B, Hetherington J, Jr., Kolker AE, Levene RZ, Maumenee AE, Pollack IP, Shaffer RN. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Arch Ophthalmol* 1980;98:2163-2171.
28. Graham PA. The definition of pre-glaucoma. A prospective study. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1969;88:153-165.
29. Kitazawa Y, Horie T, Aoki S, Suzuki M, Nishioka K. Untreated ocular hypertension. A long-term prospective study. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1180-1184.
30. Linner E. Ocular hypertension. I. The clinical course during ten years without therapy. Aqueous humour dynamics. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1976;54:707-720.
31. Norkov K. Routine tonometry in ophthalmic practice. II. Five-year follow-up. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1970;48:873-895.

32. Perkins ES. The Bedford glaucoma survey. I. Long-term follow-up of borderline cases. *Br J Ophthalmol* 1973;57:179-185.
33. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 1983;118:166-191.
34. Wilensky JT, Podos SM, Becker B. Prognostic indicators in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1974;91:200-202.
35. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-713.
36. Karesh J. Topographic anatomy of the eye: an overview. The intraocular optic nerve. In Tassman, Jaeger, editors. *Duane's Ophthalmology* CD edition. Philadelphia: JB Lippincott, 1995.
37. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1995;120:92-102.
38. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:563-593.
39. Lieberman MF, Maumenee AE, Green WR. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1976;82:405-423.
40. Anderson DR, Braverman S. Reevaluation of the optic disk vasculature. *Am J Ophthalmol* 1976;82:165-174.
41. Oliveira C, Harizman N, Girkin CA, Xie A, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Axial length and optic disc size in normal eyes. *Br J Ophthalmol* 2007;91:37-39.
42. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:1-40.

43. Miglior S, Brigatti L, Velati P, Balestreri C, Rossetti L, Bujtar E, Orzalesi N. Relationship between morphometric optic disc parameters, sex and axial length. *Curr Eye Res* 1994;13:119-124.
44. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1151-1158.
45. Caprioli J, Miller JM. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1683-1685.
46. Britton RJ, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR, Mawson DK. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 1987;103:497-504.
47. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Correlations of the neuroretinal rim area with ocular and general parameters in normal eyes. *Ophthalmic Res* 1988;20:298-303.
48. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, Hilton SC, Katz J, Spaeth GL, Sommer A. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1068-1076.
49. Klein BE, Moss SE, Klein R, Magli YL, Hoyer CH. Neuroretinal rim area in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:805-809.
50. Spaeth GL. A new classification of glaucoma including focal glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl:S9-17.
51. Nicoleta MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Various glaucomatous optic nerve appearances. A color Doppler imaging study of retrobulbar circulation. *Ophthalmology* 1996;103:1670-1679.
52. Kirsch RE, Anderson DR. Clinical recognition of glaucomatous cupping. *Am J Ophthalmol* 1973;75:442-454.

53. Weisman RL, Asseff CF, Phelps CD, Podos SM, Becker B. Vertical elongation of the optic cup in glaucoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973;77:OP157-OP161.
54. Read RM, Spaeth GL. The practical clinical appraisal of the optic disc in glaucoma: the natural history of cup progression and some specific disc-field correlations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78:OP255-OP274.
55. Hitchings RA, Spaeth GL. The optic disc in glaucoma. I: Classification. *Br J Ophthalmol* 1976;60:778-785.
56. Spaeth GL, Hitchings RA, Sivalingam E. The optic disc in glaucoma: pathogenetic correlation of five patterns of cupping in chronic open-angle glaucoma. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;81:217-223.
57. Radius RL, Maumenee AE, Green WR. Pit-like changes of the optic nerve head in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1978;62:389-393.
58. Geijssen HC, Greve EL. Focal ischaemic normal pressure glaucoma versus high pressure glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1990;75:291-301.
59. Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 1993;100:63-68.
60. Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, Hitchings RA. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1118-1124.
61. Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1105-1108.
62. Klaver JH, Greve EL, Goslinga H, Geijssen HC, Heuvelmans JH. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1985;69:765-770.

63. Gittinger JW, Jr., Miller NR, Keltner JL, Burde RM. Glaucomatous cupping -- sine glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1981;25:383-390.
64. Nicolela MT, Drance SM, Broadway DC, Chauhan BC, McCormick TA, LeBlanc RP. Agreement among clinicians in the recognition of patterns of optic disk damage in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;132:836-844.
65. Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:919-926.
66. Jonas JB, Sturmer J, Papastathopoulos KI, Meier-Gibbons F, Dichtl A. Optic disc size and optic nerve damage in normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1102-1105.
67. Pederson JE, Anderson DR. The mode of progressive disc cupping in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1980;98:490-495.
68. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 1991;111:485-490.
69. Broadway DC, Nicolela MT, Drance SM. Optic disk appearances in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S223-S243.
70. Drance SM, Fairclough M, Butler DM, Kottler MS. The importance of disc hemorrhage in the prognosis of chronic open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:226-228.
71. Susanna R, Drance SM, Douglas GR. Disc hemorrhages in patients with elevated intraocular pressure. Occurrence with and without field changes. *Arch Ophthalmol* 1979;97:284-285.
72. Hendrickx KH, van den EA, Rasker MT, Hoyng PF. Cumulative incidence of patients with disc hemorrhages in glaucoma and the effect of therapy. *Ophthalmology* 1994;101:1165-1172.

73. Jonas JB, Xu L. Optic disk hemorrhages in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994;118:1-8.
74. Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y, Onda E, Shinohara H, Park KH. The associations of optic disc hemorrhage with retinal nerve fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104:1926-1933.
75. Airaksinen PJ, Mustonen E, Alanko HI. Optic disc haemorrhages precede retinal nerve fibre layer defects in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981;59:627-641.
76. Bengtsson B, Holmin C, Krakau CE. Disc haemorrhage and glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981;59:1-14.
77. Shihab ZM, Lee PF, Hay P. The significance of disc hemorrhage in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1982;89:211-213.
78. Bengtsson B. Optic disc haemorrhages preceding manifest glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990;68:450-454.
79. Diehl DL, Quigley HA, Miller NR, Sommer A, Burney EN. Prevalence and significance of optic disc hemorrhage in a longitudinal study of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:545-550.
80. Siegner SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103:1014-1024.
81. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
82. Hitchings RA, Spaeth GL. Chronic retinal vein occlusion in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1976;60:694-699.
83. Tuulonen A. Asymptomatic minioclusions of the optic disc veins in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1475-1480.

84. Wu J, Poinosawmy D, Bhandari A, Hitchings R. Correlation of visual field defect with exit of central retinal vein in NTG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;S79.
85. Jonas JB, Fernandez MC. Shape of the neuroretinal rim and position of the central retinal vessels in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994;78:99-102.
86. Sommer A, Miller NR, Pollack I, Maumenee AE, George T. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:2149-2156.
87. Sommer A, Pollack I, Maumenee AE. Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. II. Static screening criteria. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1449-1454.
88. Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1564-1571.
89. Jonas JB, Schiro D. Localised wedge shaped defects of the retinal nerve fibre layer in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994;78:285-290.
90. Airaksinen PJ, Tuulonen A. Early glaucoma changes in patients with and without an optic disc haemorrhage. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984;62:197-202.
91. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Mawson DK, Nieminen H. Diffuse and localized nerve fiber loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984;98:566-571.
92. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M, Wijsman K. Visual field and retinal nerve fiber layer comparisons in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1985;103:205-207.
93. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99:19-28.

94. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
95. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Glaucomatous optic nerve atrophy in small discs with low cup-to-disc ratios. *Ophthalmology* 1990;97:1211-1215.
96. Jonas JB, Gusek GC, Fernandez MC. Correlation of the blind spot size to the area of the optic disk and parapapillary atrophy. *Am J Ophthalmol* 1991;111:559-565.
97. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Parapapillary atrophy and retinal vessel diameter in nonglaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2942-2947.
98. Stewart WC, Connor AB, Wang XH. Anatomic features of the optic disc and risk of progression in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:237-241.
99. Jonas JB. Clinical implications of peripapillary atrophy in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:84-88.
100. Hitchings RA. Selective ganglion cell death in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000;84:678-679.
101. Chaturvedi N, Hedley-Whyte ET, Dreyer EB. Lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1993;116:182-188.
102. Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:484-491.
103. Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2304-2320.

104. Nickells RW. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S151-S161.
105. Vorwerk CK, Gorla MS, Dreyer EB. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S142-S150.
106. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:299-305.
107. Dreyer EB, Pan ZH, Storm S, Lipton SA. Greater sensitivity of larger retinal ganglion cells to NMDA-mediated cell death. *Neuroreport* 1994;5:629-631.
108. Olney JW. The toxic effects of glutamate and related compounds in the retina and the brain. *Retina* 1982;2:341-359.
109. Siliprandi R, Canella R, Carmignoto G, Schiavo N, Zanellato A, Zanoni R, Vantini G. N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in the adult rat retina. *Vis Neurosci* 1992;8:567-573.
110. Soltau JB, Zimmerman TJ. Changing paradigms in the medical treatment of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2002;47 Suppl 1:S2-S5.
111. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 3. Baseline characteristics of black and white patients. *Ophthalmology* 1998;105:1137-1145.
112. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-497.
113. Carter CJ, Brooks DE, Doyle DL, Drance SM. Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1990;97:49-55.

114. Duijm HF, van den Berg TJ, Greve EL. A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997;123:644-656.
115. O'Brart DP, de Souza LM, Bartsch DU, Freeman W, Weinreb RN. Indocyanine green angiography of the peripapillary region in glaucomatous eyes by confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:657-666.
116. Yin ZQ, Vaegan, Millar TJ, Beaumont P, Sarks S. Widespread choroidal insufficiency in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1997;6:23-32.
117. Butt Z, O'Brien C, McKillop G, Aspinall P, Allan P. Color Doppler imaging in untreated high- and normal-pressure open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:690-696.
118. Chung HS, Harris A, Evans DW, Kagemann L, Garzosi HJ, Martin B. Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S43-S50.
119. Ritch R. Neuroprotection: is it already applicable to glaucoma therapy? *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:78-84.
120. Wax MB, Tezel G. Neurobiology of glaucomatous optic neuropathy: diverse cellular events in neurodegeneration and neuroprotection. *Mol Neurobiol* 2002;26:45-55.
121. Ullian EM, Barkis WB, Chen S, Diamond JS, Barres BA. Invulnerability of retinal ganglion cells to NMDA excitotoxicity. *Mol Cell Neurosci* 2004;26:544-557.
122. Buhrmann RR, Quigley HA, Barron Y, West SK, Oliva MS, Mmbaga BB. Prevalence of glaucoma in a rural East African population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:40-48.

123. Whitfield R, Schwab L, Ross-Degnan D, Steinkuller P, Swartwood J. Blindness and eye disease in Kenya: ocular status survey results from the Kenya Rural Blindness Prevention Project. *Br J Ophthalmol* 1990;74:333-340.
124. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, Martone JF, Royall RM, Witt KA, Ezrine S. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325:1412-1417.
125. Grant WM, Burke JF, Jr. Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology* 1982;89:991-998.
126. Hiller R, Kahn HA. Blindness from glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1975;80:62-69.
127. Wilson R, Richardson TM, Hertzmark E, Grant WM. Race as a risk factor for progressive glaucomatous damage. *Ann Ophthalmol* 1985;17:653-659.
128. Coulehan JL, Helzlsouer KJ, Rogers KD, Brown SI. Racial differences in intraocular tension and glaucoma surgery. *Am J Epidemiol* 1980;111:759-768.
129. David R, Livingston D, Luntz MH. Ocular hypertension: a comparative follow-up of black and white patients. *Br J Ophthalmol* 1978;62:676-678.
130. Chi T, Ritch R, Stickler D, Pitman B, Tsai C, Hsieh FY. Racial differences in optic nerve head parameters. *Arch Ophthalmol* 1989;107:836-839.
131. Mansour AM. Racial variation of optic disc size. *Ophthalmic Res* 1991;23:67-72.
132. Martin MJ, Sommer A, Gold EB, Diamond EL. Race and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1985;99:383-387.
133. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999;117:573-583.
134. Glaucoma Laser Trial Research Group. The Glaucoma Laser Trial (GLT): 5. Subgroup differences at enrollment. *Ophthalmic Surg* 1993;24:232-240.

135. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. Retinal nerve fiber layer measurements in normal black subjects as determined with scanning laser polarimetry. *Ophthalmology* 1998;105:78-81.
136. Dandona L, Quigley HA, Brown AE, Enger C. Quantitative regional structure of the normal human lamina cribrosa. A racial comparison. *Arch Ophthalmol* 1990;108:393-398.
137. Beck RW, Messner DK, Musch DC, Martonyi CL, Lichter PR. Is there a racial difference in physiologic cup size? *Ophthalmology* 1985;92:873-876.
138. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:918-924.
139. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol* 2003;121:240-244.
140. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol* 2003;48:295-313.
141. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4254-4261.
142. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008;115:85-93.
143. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology* 1989;96:1325-1328.
144. Rosenthal AR, Perkins ES. Family studies in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1985;69:664-667.

145. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol 1994;112:69-73.
146. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998;116:1640-1645.
147. Shin DH, Becker B, Kolker AE. Family history in primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1977;95:598-600.
148. Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. Arch Ophthalmol 2007;125:30-37.
149. Michels-Rautenstrauss K, Mardin C, Wakili N, Junemann AM, Villalobos L, Mejia C, Soley GC, Azofeifa J, Ozbey S, Naumann GO, Reis A, Rautenstrauss B. Novel mutations in the MYOC/GLC1A gene in a large group of glaucoma patients. Hum Mutat 2002;20:479-480.
150. Andersen JS, Pralea AM, DelBono EA, Haines JL, Gorin MB, Schuman JS, Mattox CG, Wiggs JL. A gene responsible for the pigment dispersion syndrome maps to chromosome 7q35-q36. Arch Ophthalmol 1997;115:384-388.
151. Cioffi GA. Introducción al Glaucoma: terminología, epidemiología y genética. Basic and clinical Science course. Glaucoma. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2008:3-16.
152. Cioffi GA. Glaucoma de ángulo abierto. Basic and clinical Science course. Glaucoma. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2008:85-121.
153. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. Surv Ophthalmol 1994;39:23-42.
154. Greene PR. Mechanical considerations in myopia: relative effects of accommodation, convergence, intraocular pressure, and the extraocular muscles. Am J Optom Physiol Opt 1980;57:902-914.

155. Klein BE, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1994;101:1173-1177.
156. Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:54-60.
157. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104:712-718.
158. Bengtsson B. Aspects of the epidemiology of chronic glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl* 1981;1-48.
159. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber TR. The Framingham Eye Study. II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1977;106:33-41.
160. Leske MC, Podgor MJ. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables, and visual field defects. *Am J Epidemiol* 1983;118:280-287.
161. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-221.
162. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol* 2002;120:954-959.
163. Ishida K, Yamamoto T, Kitazawa Y. Clinical factors associated with progression of normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 1998;7:372-377.
164. Gasser P, Flammer J. Influence of vasospasm on visual function. *Doc Ophthalmol* 1987;66:3-18.

165. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:1714-1719.
166. Usui T, Iwata K, Shirakashi M, Abe H. Prevalence of migraine in low-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in Japanese. *Br J Ophthalmol* 1991;75:224-226.
167. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001;108:1779-1788.
168. McBrien NA, Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:307-338.
169. Rada JA, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Exp Eye Res* 2006;82:185-200.
170. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central Corneal Thickness and Corneal Hysteresis Associated With Glaucoma Damage. *Am J Ophthalmol* 2006;141:868-875.
171. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:805-813.
172. Shah H, Kniestedt C, Bostrom A, Stamper R, Lin S. Role of central corneal thickness on baseline parameters and progression of visual fields in open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:545-549.
173. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-1972.

174. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000;9:134-142.
175. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, Caprioli J. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004;111:1627-1635.
176. Hart WM, Jr., Burde RM. Three-dimensional topography of the central visual field. Sparing of foveal sensitivity in macular disease. *Ophthalmology* 1983;90:1028-1038.
177. Armaly MF. The size and location of the normal blind spot. *Arch Ophthalmol* 1969;81:192-201.
178. Anctil JL, Anderson DR. Early foveal involvement and generalized depression of the visual field in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1984;102:363-370.
179. Stamper RL. The effect of glaucoma on central visual function. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1984;82:792-826.
180. Drance SM. Diffuse visual field loss in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1991;98:1533-1538.
181. Henson DB, Artes PH, Chauhan BC. Diffuse loss of sensitivity in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3147-3151.
182. de Oliveira RM, Shields MB. Crowding of the peripheral nasal isopters in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1982;94:4-10.
183. Harrington DO. The bjerrum scotoma. *Am J Ophthalmol* 1965;59:646-656.
184. Mikelberg FS, Drance SM. The mode of progression of visual field defects in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984;98:443-445.
185. Drance SM. The glaucomatous visual field. *Br J Ophthalmol* 1972;56:186-200.

186. Brais P, Drance SM. The temporal field in chronic simple glaucoma. Arch Ophthalmol 1972;88:518-522.
187. Hart WM, Jr., Yablonski M, Kass MA, Becker B. Quantitative visual field and optic disc correlates early in glaucoma. Arch Ophthalmol 1978;96:2209-2211.
188. Werner EB, Drance SM. Early visual field disturbances in glaucoma. Arch Ophthalmol 1977;95:1173-1175.
189. Lichter PR. Variability of expert observers in evaluating the optic disc. Trans Am Ophthalmol Soc 1976;74:532-572.
190. Varma R, Steinmann WC, Scott IU. Expert agreement in evaluating the optic disc for glaucoma. Ophthalmology 1992;99:215-221.
191. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Sommer A. Intraobserver and interobserver agreement in measurement of optic disc characteristics. Ophthalmology 1988;95:350-356.
192. Arnalich-Montiel F, Munoz-Negrete FJ, Rebolleda G, Sales-Sanz M, Cabarga C. Cup-to-disc ratio: agreement between slit-lamp indirect ophthalmoscopic estimation and stratus optical coherence tomography measurement. Eye 2007;21:1041-1049.
193. Gloster J, Parry DG. Use of photographs for measuring cupping in the optic disc. Br J Ophthalmol 1974;58:850-862.
194. Hitchings RA, Genio C, Anderton S, Clark P. An optic disc grid: its evaluation in reproducibility studies on the cup/disc ratio. Br J Ophthalmol 1983;67:356-361.
195. Sharma NK, Hitchings RA. A comparison of monocular and 'stereoscopic' photographs of the optic disc in the identification of glaucomatous visual field defects. Br J Ophthalmol 1983;67:677-680.

196. Blumenthal EZ, Weinreb RN. Assessment of the retinal nerve fiber layer in clinical trials of glaucoma neuroprotection. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 3:S305-S312.
197. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:627-636.
198. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990;108:557-560.
199. Greenfield DS, Knighton RW, Huang XR. Effect of corneal polarization axis on assessment of retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2000;129:715-722.
200. Greenfield DS, Knighton RW, Feuer WJ, Schiffman JC, Zangwill L, Weinreb RN. Correction for corneal polarization axis improves the discriminating power of scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2002;134:27-33.
201. Broadway DC, Drance SM, Parfitt CM, Mikelberg FS. The ability of scanning laser ophthalmoscopy to identify various glaucomatous optic disk appearances. *Am J Ophthalmol* 1998;125:593-604.
202. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, Sample PA, Weinreb RN. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma* 1998;7:121-127.
203. Vihanninjoki K, Teesalu P, Burk RO, Laara E, Tuulonen A, Airaksinen PJ. Search for an optimal combination of structural and functional parameters for the diagnosis of glaucoma. Multivariate analysis of confocal scanning laser tomograph, blue-on-yellow visual field and retinal nerve fiber layer data. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:477-481.

204. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:586-596.
205. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325-332.
206. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:89-95.
207. Gabelt BT, Kaufman PL. Aqueous humor hydrodynamics. In Kaufman PL, Alm A, editors. *Adler's physiology of the eye*. St. Louis: Mosby, 2003:237.
208. Allingham R, Damji K, Freedman S, Moroi S, Shafranov G. Cellular and molecular biology of aqueous humor dynamics. *Shield's textbook of glaucoma*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:5-35.
209. Armaly MF. On the distribution of applanation pressure. I. Statistical features and the effect of age, sex, and family history of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1965;73:11-18.
210. Perkins ES. Glaucoma screening from a public health clinic. *Br Med J* 1965;1:417-419.
211. Leydhecker W, Kiyama K, Neumann HG. Intraocular pressure in normal human eyes. *Klin Monatsblätter Augenheilkd Augenarztl Fortbild* 1958;133:662-670.
212. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol* 1980;25:123-129.
213. Johnson LV, Berrettoni JN. Tonographic survey. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1965;63:265-275.

214. Segal P, Skwierczynska J. Mass screening of adults for glaucoma. *Ophthalmologica* 1967;153:336-348.
215. Shiose Y, Kawase Y. A new approach to stratified normal intraocular pressure in a general population. *Am J Ophthalmol* 1986;101:714-721.
216. Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2224-2228.
217. Armaly MF. The genetic determination of ocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1967;78:187-192.
218. Armaly MF, Monstavicius BF, Sayegh RE. Ocular pressure and aqueous outflow facility in siblings. *Arch Ophthalmol* 1968;80:354-360.
219. Levene RZ, Workman PL, Broder SW, Hirschhorn K. Heritability of ocular pressure in normal and suspect ranges. *Arch Ophthalmol* 1970;84:730-734.
220. Seddon JM, Schwartz B, Flowerdew G. Case-control study of ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1983;101:891-894.
221. Goethals M, Missotten L. Intraocular pressure in children up to five years of age. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1983;20:49-51.
222. Epley KD, Tychsen L, Lueder GT. The effect of an eyelid speculum on intraocular pressure measurement in children. *Am J Ophthalmol* 2002;134:926-927.
223. Radtke ND, Cohan BE. Intraocular pressure measurement in the newborn. *Am J Ophthalmol* 1974;78:501-504.
224. Pensiero S, Da PS, Perissutti P, Cavallini GM, Guerra R. Normal intraocular pressure in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;29:79-84.

225. Jaafar MS, Kazi GA. Normal intraocular pressure in children: a comparative study of the Perkins applanation tonometer and the pneumatonometer. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:284-287.
226. David R, Zangwill L, Stone D, Yassur Y. Epidemiology of intraocular pressure in a population screened for glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1987;71:766-771.
227. Carel RS, Korczyn AD, Rock M, Goya I. Association between ocular pressure and certain health parameters. *Ophthalmology* 1984;91:311-314.
228. Shiose Y. The aging effect on intraocular pressure in an apparently normal population. *Arch Ophthalmol* 1984;102:883-887.
229. Shiose Y. Intraocular pressure: new perspectives. *Surv Ophthalmol* 1990;34:413-435.
230. Hiller R, Sperduto RD, Krueger DE. Race, iris pigmentation, and intraocular pressure. *Am J Epidemiol* 1982;115:674-683.
231. Kass MA, Zimmerman TJ, Alton E, Lemon L, Becker B. Intraocular pressure and glaucoma in the Zuni indians. *Arch Ophthalmol* 1978;96:2212-2213.
232. Tomlinson A, Phillips CI. Applanation tension and axial length of the eyeball. *Br J Ophthalmol* 1970;54:548-553.
233. David R, Zangwill LM, Tessler Z, Yassur Y. The correlation between intraocular pressure and refractive status. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1812-1815.
234. Quinn GE, Berlin JA, Young TL, Ziylan S, Stone RA. Association of intraocular pressure and myopia in children. *Ophthalmology* 1995;102:180-185.
235. Bonomi L, Mecca E, Massa F. Intraocular pressure in myopic anisometropia. *Int Ophthalmol* 1982;5:145-148.
236. Katavisto M. The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl* 1964;SUPPL-130.

237. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1975;79:557-566.
238. David R, Zangwill L, Briscoe D, Dagan M, Yagev R, Yassur Y. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol* 1992;76:280-283.
239. Wilensky JT, Gieser DK, Dietsche ML, Mori MT, Zeimer R. Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology* 1993;100:940-944.
240. Weitzman ED, Henkind P, Leitman M, Hellman L. Correlative 24-hour relationships between intraocular pressure and plasma cortisol in normal subjects and patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1975;59:566-572.
241. Levi L, Schwartz B. Decrease of ocular pressure with oral metyrapone. A double-masked crossover trial. *Arch Ophthalmol* 1987;105:777-781.
242. Liu JHK, Kripke DF, Twa MD, Hoffman RE, Mansberger SL, Rex KM, Girkin CA, Weinreb RN. Twenty-Four-Hour Pattern of Intraocular Pressure in the Aging Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2912-2917.
243. Newell FW, Krill AE. Diurnal tonography in normal and glaucomatous eyes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1964;62:349-374.
244. Anderson DR, Grant WM. The Influence of Position on Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973;12:204-212.
245. Krieglstein G, Langham ME. Influence of body position on the intraocular pressure of normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmologica* 1975;171:132-145.
246. Stewart RH, LeBlanc R, Becker B. Effects of exercise on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol* 1970;69:245-248.
247. Passo MS, Goldberg L, Elliot DL, Van Buskirk EM. Exercise conditioning and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1987;103:754-757.

248. Harris A, Malinovsky VE, Cantor LB, Henderson PA, Martin BJ. Isocapnia blocks exercise-induced reductions in ocular tension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2229-2232.
249. Harris A, Malinovsky V, Martin B. Correlates of acute exercise-induced ocular hypotension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3852-3857.
250. Rafuse PE, Mills DW, Hooper PL, Chang TS, Wolf R. Effects of Valsalva's manoeuvre on intraocular pressure. *Can J Ophthalmol* 1994;29:73-76.
251. Coleman DJ, Trokel S. Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject. *Arch Ophthalmol* 1969;82:637-640.
252. Spierer A, Eisenstein Z. The role of increased intraocular pressure on upgaze in the assessment of Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1991;98:1491-1494.
253. McLeod SD, West SK, Quigley HA, Fozard JL. A longitudinal study of the relationship between intraocular and blood pressures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2361-2366.
254. Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Hypertension, diabetes, and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology* 2003;110:908-914.
255. Shapiro A, Shoenfeld Y, Konikoff F, Udassin R, Shapiro Y. The relationship between body temperature and intraocular pressure. *Ann Ophthalmol* 1981;13:159-161.
256. Kass MA, Sears ML. Hormonal regulation of intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 1977;22:153-176.
257. Elman J, Caprioli J, Sears M, Mead A, Rubin P. Chorionic gonadotropin decreases intraocular pressure and aqueous humor flow in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:197-200.
258. Klein BE, Klein R, Moss SE. Intraocular pressure in diabetic persons. *Ophthalmology* 1984;91:1356-1360.

259. Ortiz GJ, Cook DJ, Yablonski ME, Masonson H, Harmon G. Effect of cold air on aqueous humor dynamics in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:138-140.
260. Mader TH, Gibson CR, Caputo M, Hunter N, Taylor G, Charles J, Meehan RT. Intraocular pressure and retinal vascular changes during transient exposure to microgravity. *Am J Ophthalmol* 1993;115:347-350.
261. Friedenwald JS. Clinical significance of ocular rigidity in relation to the tonometric measurement. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1949;53:262-264.
262. MOSES RA. Theory and Calibration of the Schiötz Tonometer: IV. A Mathematical Model of Schiötz Tonometry Scale Reading and tonometric Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1971;10:592-600.
263. Friedenwald JS. Some Problems in the Calibration of Tonometers. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1947;45:355-375.
264. Friedenwald JS. Tonometer calibration; an attempt to remove discrepancies found in the 1954 calibration scale for Schiötz tonometers. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1957;61:108-122.
265. Friedenwald JS. The ocular rigidity. *Trans Amer Acad Ophthal* 1957;61:108.
266. Anderson DR, Grant WM. Re-Evaluation of the Schiötz Tonometer Calibration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1970;9:430-446.
267. Bayard WL. Comparison of Goldmann applanation and Schiötz tonometry using 1948 and 1955 conversion scales. *Am J Ophthalmol* 1970;69:1007-1009.
268. Moses RA, Tarkkanen A. Tonometry; the pressure-volume relationship in the intact human eye at low pressures. *Am J Ophthalmol* 1959;47:557-563.
269. Moses RA, Grodzki WJ. Theory and Calibration of the SchiOtz Tonometer: VI. Experimental Results of Tonometric Measurements Scale Reading Versus Tonometric Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1971;10:710-715.

270. Goldmann H. Un nouveau tonometre d'applanation. Bull Mem Soc Fr Ophtalmol 1954;67:474-477.
271. Goldmann H, Schmidt T. Applanation tonometry. Ophthalmologica 1957;134:221-242.
272. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. Acta Ophthalmologica 1975;53:34-43.
273. Mark HH. Corneal curvature in applanation tonometry. Am J Ophthalmol 1973;76:223-224.
274. Holladay JT, Allison ME, Prager TC. Goldmann applanation tonometry in patients with regular corneal astigmatism. Am J Ophthalmol 1983;96:90-93.
275. Mark HH, Mark TL. Corneal astigmatism in applanation tonometry. Eye 2003;17:617-618.
276. Perkins ES. Hand-held applanation tonometer. Br J Ophthalmol 1965;49:591-593.
277. Mackay RS, Marg E. Fast, automatic, electronic tonometers based on an exact theory. Acta Ophthalmol (Copenh) 1959;37:495-507.
278. Kao SF, Lichter PR, Bergstrom TJ, Rowe S, Musch DC. Clinical comparison of the Oculab Tono-Pen to the Goldmann applanation tonometer. Ophthalmology 1987;94:1541-1544.
279. Durham DG, Bigliano RP, Masino JA. Pneumatic applanation tonometer. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1965;69:1029-1047.
280. Langham ME, McCarthy E. A rapid pneumatic applanation tonometer. Comparative findings and evaluation. Arch Ophthalmol 1968;79:389-399.

281. Bhan A, Browning AC, Shah S, Hamilton R, Dave D, Dua HS. Effect of Corneal Thickness on Intraocular Pressure Measurements with the Pneumotonometer, Goldmann Applanation Tonometer, and Tono-Pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1389-1392.
282. Grolman B. A new tonometer system. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 1972;49:646-660.
283. Forbes M, Pico G, Jr., Grolman B. A noncontact applanation tonometer. Description and clinical evaluation. *Arch Ophthalmol* 1974;91:134-140.
284. Shields MB. The non-contact tonometer. Its value and limitations. *Surv Ophthalmol* 1980;24:211-219.
285. Perkins ES. The ocular pulse and intraocular pressure as a screening test for carotid artery stenosis. *Br J Ophthalmol* 1985;69:676-680.
286. Kanngiesser HE. DCT: A New Method for the direct and continuous Measurement of Intraocular Pressure (IOP). scientific Poster No. 301, B276. 2002.
287. Kanngiesser HEP, Kniestedt CM, Robert YCAM. Dynamic Contour Tonometry: Presentation of a New Tonometer. *J Glaucoma* 2005;14:344-350.
288. Punjabi OS, Kniestedt C, Stamper RL, Lin SC. Dynamic contour tonometry: principle and use. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:837-840.
289. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Intraocular Pressure Measurements Using Dynamic Contour Tonometry after Laser In Situ Keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3790-3794.
290. Kniestedt CM, Lin SM, Choe JM, Bostrom AP, Nee MM, Stamper RLM. Clinical Comparison of Contour and Applanation Tonometry and Their Relationship to Pachymetry. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1532-1537.
291. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of Dynamic Contour Tonometry with Goldmann Applanation Tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3118-3121.

292. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Accuracy of dynamic contour tonometry compared with applanation tonometry in human cadaver eyes of different hydration states. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:359-366.
293. Pache M, Wilmsmeyer S, Lautebach S, Funk J. Dynamic contour tonometry versus Goldmann applanation tonometry: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:763-767.
294. Francis BA, Hsieh A, Lai MY, Chopra V, Pena F, Azen S, Varma R. Effects of Corneal Thickness, Corneal Curvature, and Intraocular Pressure Level on Goldmann Applanation Tonometry and Dynamic Contour Tonometry. *Ophthalmology* 2007;114:20-26.
295. Johannesson G, Hallberg P, Eklund A, Linden C. Pascal, ICare and Goldmann applanation tonometry - a comparative study. *Acta Ophthalmol Scand* 2007.
296. Martinez-de-la-Casa J, Garcia-Feijoo J, Vico E, Fernandez-Vidal A, itez del Castillo JM, Wasfi M, Garcia-Sanchez J. Effect of Corneal Thickness on Dynamic Contour, Rebound, and Goldmann Tonometry. *Ophthalmology* 2006;113:2156-2162.
297. Feltgen N, Leifert D, Funk J. Correlation between central corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br J Ophthalmol* 2001;85:85-87.
298. Moses RA. Theory and Calibration of the Schiottz Tonometer: I. The Boundary Surface of the Cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1971;10:534-538.
299. Goldmann H, Schmidt T. Further contribution to applanation tonometry. *Ophthalmologica* 1961;141:441-456.
300. Rapuano CJ, Fishbaugh JA, Strike DJ. Nine point corneal thickness measurements and keratometry readings in normal corneas using ultrasound pachymetry. *Insight* 1993;18:16-22.

301. 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.
302. Dimasi DP, Burdon KP, Craig JE. The genetics of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 2009.
303. Bourne RR, Alsbirk PH. Anterior chamber depth measurement by optical pachymetry: systematic difference using the Haag-Streit attachments. *Br J Ophthalmol* 2006;90:142-145.
304. Salz JJ, Azen SP, Berstein J, Caroline P, Villasenor RA, Schanzlin DJ. Evaluation and comparison of sources of variability in the measurement of corneal thickness with ultrasonic and optical pachymeters. *Ophthalmic Surg* 1983;14:750-754.
305. Thornton SP. A guide to pachymeters. *Ophthalmic Surg* 1984;15:993-995.
306. Fishman GR, 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.
307. Leung DY, Lam DK, Yeung BY, Lam DS. Comparison between central corneal thickness measurements by ultrasound pachymetry and optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:751-754.
308. Zhao PS, Wong TY, Wong WL, Saw SM, Aung T. Comparison of Central Corneal Thickness Measurements by Visante Anterior Segment Optical Coherence Tomography With Ultrasound Pachymetry. *Am J Ophthalmol* 2007;143:1047-1049.
309. Modis L, Jr., Langenbucher A, Seitz B. Corneal thickness measurements with contact and noncontact specular microscopic and ultrasonic pachymetry. *Am J Ophthalmol* 2001;132:517-521.

310. Sanchis-Gimeno JA, Herrera M, Lleo-Perez A, Alonso L, Rahhal MS, Martinez-Soriano F. Quantitative anatomical differences in central corneal thickness values determined with scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy. *Cornea* 2006;25:203-205.
311. Brugin E, Ghirlando A, Gambato C, Midena E. Central corneal thickness: z-ring corneal confocal microscopy versus ultrasound pachymetry. *Cornea* 2007;26:303-307.
312. Von Bahr G. Corneal thickness; its measurement and changes. *Am J Ophthalmol* 1956;42:251-266.
313. Stodtmeister R. Applanation tonometry and correction according to corneal thickness. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:319-324.
314. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pursten A, Grein HJ, Pillunat LE. Effect of Central Corneal Thickness, Corneal Curvature, and Axial Length on Applanation Tonometry. *Arch Ophthalmol* 2006;124:471-476.
315. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology* 1995;102:1810-1812.
316. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: Quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:146-155.
317. Tonnu PA, Ho T, Newson T, El Sheikh A, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath D. The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol* 2005;89:851-854.
318. Gupta V, Sony P, Agarwal HC, Sihota R, Sharma A. Inter-instrument agreement and influence of central corneal thickness on measurements with Goldmann, pneumotonometer and noncontact tonometer in glaucomatous eyes. *Indian J Ophthalmol* 2006;54:261-265.

319. Ko YC, Liu CJ, Hsu WM. Varying effects of corneal thickness on intraocular pressure measurements with different tonometers. *Eye* 2005;19:327-332.
320. Saleh TA, Adams M, McDermott B, Claridge KG, Ewings P. Effects of central corneal thickness and corneal curvature on the intraocular pressure measurement by Goldmann applanation tonometer and ocular blood flow pneumatonometer. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:516-520.
321. Siganos DS, Papastergiou GI, Moedas C. Assessment of the Pascal dynamic contour tonometer in monitoring intraocular pressure in unoperated eyes and eyes after LASIK. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:746-751.
322. Duba I, Wirthlin AC. Dynamic contour tonometry for post-LASIK intraocular pressure measurements. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004;221:347-350.
323. Ku JYF, Nesh-Meyer HV, Craig JP, Gamble GD, McGhee CNJ. Comparison of intraocular pressure measured by Pascal dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry. *Eye* 2005;20:191-198.
324. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Comparison of Dynamic Contour Tonometry and Goldmann Applanation Tonometry in African American Subjects. *Ophthalmology* 2007;114:658-665.
325. Ceruti P, Morbio R, Marraffa M, Marchini G. Comparison of Dynamic Contour Tonometry and Goldmann Applanation Tonometry in Deep Lamellar and Penetrating Keratoplasties. *Am J Ophthalmol* 2008;145:215-221.
326. Barleon L, Hoffmann EM, Berres M, Pfeiffer N, Grus FH. Comparison of Dynamic Contour Tonometry and Goldmann Applanation Tonometry in Glaucoma Patients and Healthy Subjects. *Am J Ophthalmol* 2006;142:583-590.
327. Kniestedt CM, Nee MM, Stamper RLM. Dynamic Contour Tonometry: A Comparative Study on Human Cadaver Eyes. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1287-1293.

328. Herdener S, Hafizovic D, Pache M, Lautebach S, Funk J. Is the PASCAL-Tonometer suitable for measuring intraocular pressure in clinical routine? Long- and short-term reproducibility of dynamic contour tonometry. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:39-43.
329. Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Brusini P. Comparisons between Pascal dynamic contour tonometry, the TonoPen, and Goldmann applanation tonometry in patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:272-279.
330. Grieshaber MC, Schoetzau A, Zawinka C, Flammer J, Orgul S. Effect of central corneal thickness on dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2007;125:740-744.
331. Weizer JS, Asrani S, Stinnett SS, Herndon LW. The clinical utility of dynamic contour tonometry and ocular pulse amplitude. *J Glaucoma* 2007;16:700-703.
332. Doyle AF, Lachkar YM. Comparison of Dynamic Contour Tonometry With Goldman Applanation Tonometry Over a Wide Range of Central Corneal Thickness. *J Glaucoma* 2005;14:288-292.
333. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe K. Strip extensometry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *J Biomech Eng* 1992;114:202-215.
334. Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech* 1996;29:931-942.
335. Ytteborg J. The effect of intraocular pressure on rigidity coefficient in the human eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1960;38:548-561.
336. Eisenlohr JE, Langham ME, Maumenee AE. Manometric studies of the pressure-volume relationship in living and enucleated eyes of individual human subjects. *Br J Ophthalmol* 1962;46:536-548.

337. Hjortdal JO. On the biomechanical properties of the cornea with particular reference to refractive surgery. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1998;1-23.
338. Hjortdal JO, Ehlers N. Effect of excimer laser keratectomy on the mechanical performance of the human cornea. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:18-24.
339. Silver DM, Geyer O. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res* 2000;20:115-120.
340. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the True Intraocular Pressure and Modulus of Elasticity of the Human Cornea in vivo. *Bull Math Biol* 1999;61:551-572.
341. Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, Kounis GA, Tsilimbaris MK. Ocular Rigidity in Living Human Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:409-414.
342. Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, Weber PA. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3919-3926.
343. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:156-162.
344. Medeiros FAM, Weinreb RNM. Evaluation of the Influence of Corneal Biomechanical Properties on Intraocular Pressure Measurements Using the Ocular Response Analyzer. *J Glaucoma* 2006;15:364-370.
345. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal Thickness- and Age-Related Biomechanical Properties of the Cornea Measured with the Ocular Response Analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5337-5347.

346. Broman ATM, Congdon NGM, Bandeen-Roche KP, Quigley HAM. Influence of Corneal Structure, Corneal Responsiveness, and Other Ocular Parameters on Tonometric Measurement of Intraocular Pressure. *J Glaucoma* 2007;16:581-588.
347. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3026-3031.
348. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in Corneal Biomechanics and Intraocular Pressure Following LASIK Using Static, Dynamic, and Noncontact Tonometry. *Am J Ophthalmol* 2007;143:39-47.
349. Avetisov SE, Novikov IA, Bubnova IA, Antonov AA, Siplivyi VI. Determination of Corneal Elasticity Coefficient Using the ORA Database. *J Refract Surg* 2009;1-5.
350. Munnerlyn CR, Koons SJ, Marshall J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1988;14:46-52.
351. McDonald MB, Frantz JM, Klyce SD, Beuerman RW, Varnell R, Munnerlyn CR, Clapham TN, Salmeron B, Kaufman HE. Central photorefractive keratectomy for myopia. The blind eye study. *Arch Ophthalmol* 1990;108:799-808.
352. Lohmann CP, Gartry DS, Muir MK, Timberlake GT, Fitzke FW, Marshall J. Corneal haze after excimer laser refractive surgery: objective measurements and functional implications. *Eur J Ophthalmol* 1991;1:173-180.
353. Lohmann CP, Timberlake GT, Fitzke FW, Gartry DS, Muir MK, Marshall J. Corneal light scattering after excimer laser photorefractive keratectomy: the objective measurements of haze. *Refract Corneal Surg* 1992;8:114-121.

354. Gartry DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Photorefractive keratectomy with an argon fluoride excimer laser: a clinical study. *Refract Corneal Surg* 1991;7:420-435.
355. Gartry DS, Kerr Muir MG, Marshall J. Excimer laser photorefractive keratectomy. 18-month follow-up. *Ophthalmology* 1992;99:1209-1219.
356. Azar DTM, Ang RTM, Lee JBM, Kato TM, Chen CCM, Jain SM, Gabison EM, Abad JCM. Laser subepithelial keratomileusis: electron microscopy and visual outcomes of flap photorefractive keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:323-328.
357. Shah S, Sarhan ARS, Doyle SJ, Pillai CT, Dua HS. The epithelial flap for photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol* 2001;85:393-396.
358. Nakamura K, Kurosaka D, Bissen-Miyajima H, Tsubota K. Intact corneal epithelium is essential for the prevention of stromal haze after laser assisted in situ keratomileusis. *Br J Ophthalmol* 2001;85:209-213.
359. Daniels JT, Khaw PT. Temporal Stimulation of Corneal Fibroblast Wound Healing Activity by Differentiating Epithelium In Vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3754-3762.
360. Taneri S, Zieske JD, Azar DT. Evolution, techniques, clinical outcomes, and pathophysiology of LASEK: review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2004;49:576-602.
361. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, Frenschock O, Georgiadis A. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med* 1990;10:463-468.
362. El Danasoury MA, El Maghraby A, Klyce SD, Mehrez K. Comparison of photorefractive keratectomy with excimer laser in situ keratomileusis in correcting low myopia (from -2.00 to -5.50 diopters): A randomized study. *Ophthalmology* 1999;106:411-421.

363. El-Maghraby A, Salah T, Waring GO, Klyce S, Ibrahim O. Randomized bilateral comparison of excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for 2.50 to 8.00 diopters of myopia. *Ophthalmology* 1999;106:447-457.
364. Wang Z, Chen J, Yang B. Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy to correct myopia from -1.25 to -6.00 diopters. *J Refract Surg* 1997;13:528-534.
365. Hersh PS, Brint SF, Maloney RK, Durrie DS, Gordon M, Michelson MA, Thompson VM, Berkeley RB, Schein OD, Steinert RF. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia: A randomized prospective study. *Ophthalmology* 1998;105:1512-1523.
366. Helmy SA, Salah A, Badawy TT, Sidky AN. Photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia between 6.00 and 10.00 diopters. *J Refract Surg* 1996;12:417-421.
367. Pallikaris IG, Siganos DS. Excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia. *J Refract Corneal Surg* 1994;10:498-510.
368. Dupps J, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Experimental Eye Research* 2006;83:709-720.
369. Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R, Jr., Hutcheon AE, Zieske JD, Wilson SE. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea* 2005;24:509-522.
370. Mohan RR, Hutcheon AE, Choi R, Hong J, Lee J, Mohan RR, Ambrosio R, Jr., Zieske JD, Wilson SE. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res* 2003;76:71-87.

371. Dawson DG, Edelhauser HF, Grossniklaus HE. Long-term histopathologic findings in human corneal wounds after refractive surgical procedures. *Am J Ophthalmol* 2005;139:168-178.
372. Campos M, Szerenyi K, Lee M, McDonnell JM, Lopez PF, McDonnell PJ. Keratocyte loss after corneal deepithelialization in primates and rabbits. *Arch Ophthalmol* 1994;112:254-260.
373. Campos M, Raman S, Lee M, McDonnell PJ. Keratocyte loss after different methods of de-epithelialization. *Ophthalmology* 1994;101:890-894.
374. Wilson SE, Liu JJ, Mohan RR. Stromal-epithelial interactions in the cornea. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:293-309.
375. Baldwin HC, Marshall J. Growth factors in corneal wound healing following refractive surgery: A review. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:238-247.
376. Rajan MS, Watters W, Patmore A, Marshall J. In vitro human corneal model to investigate stromal epithelial interactions following refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1789-1801.
377. Javier JA, Lee JB, Oliveira HB, Chang JH, Azar DT. Basement membrane and collagen deposition after laser subepithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy in the leghorn chick eye. *Arch Ophthalmol* 2006;124:703-709.
378. Netto MV, Mohan RR, Sinha S, Sharma A, Gupta PC, Wilson SE. Effect of prophylactic and therapeutic mitomycin C on corneal apoptosis, cellular proliferation, haze, and long-term keratocyte density in rabbits. *J Refract Surg* 2006;22:562-574.
379. Rajan MS, O'Brart DP, Patmore A, Marshall J. Cellular effects of mitomycin-C on human corneas after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1741-1747.
380. Camellin M. Laser epithelial keratomileusis with mitomycin C: indications and limits. *J Refract Surg* 2004;20:S693-S698.

381. Kim TI, Pak JH, Lee SY, Tchah H. Mitomycin C-induced reduction of keratocytes and fibroblasts after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2978-2984.
382. Schipper I, Senn P, Thomann U, Suppiger M. Intraocular pressure after excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg* 1995;11:366-370.
383. Faucher A, Gregoire J, Blondeau P. Accuracy of Goldmann tonometry after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:832-838.
384. Rosa N, Cennamo G, Breve MA, La RA. Goldmann applanation tonometry after myopic photorefractive keratectomy. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:550-554.
385. Mardelli PG, Piebenga LW, Whitacre MM, Siegmund KD. The effect of excimer laser photorefractive keratectomy on intraocular pressure measurements using the Goldmann applanation tonometer. *Ophthalmology* 1997;104:945-948.
386. Chatterjee A, Shah S, Bessant DA, Naroo SA, Doyle SJ. Reduction in intraocular pressure after excimer laser photorefractive keratectomy. Correlation with pretreatment myopia. *Ophthalmology* 1997;104:355-359.
387. Levy Y, Zadok D, Glovinsky Y, Krakowski D, Nemet P. Tono-Pen versus Goldmann tonometry after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:486-491.
388. Garzozzi HJ, Chung HS, Lang Y, Kagemann L, Harris A. Intraocular pressure and photorefractive keratectomy: a comparison of three different tonometers. *Cornea* 2001;20:33-36.
389. Tamburrelli C, Giudiceandrea A, Vaiano AS, Caputo CG, Gulla F, Salgarello T. Underestimate of tonometric readings after photorefractive keratectomy increases at higher intraocular pressure levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3208-3213.

390. Hjortdal JO, Moller-Pedersen T, Ivarsen A, Ehlers N. Corneal power, thickness, and stiffness: Results of a prospective randomized controlled trial of PRK and LASIK for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:21-29.
391. Gimeno JA, Munoz LA, Valenzuela LA, Molto FJ, Rahhal MS. Influence of refraction on tonometric readings after photorefractive keratectomy and laser assisted in situ keratomileusis. *Cornea* 2000;19:512-516.
392. Svedberg H, Chen E, Hamberg-Nystrom H. Changes in corneal thickness and curvature after different excimer laser photorefractive procedures and their impact on intraocular pressure measurements. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1218-1220.
393. Cennamo G, Rosa N, La RA, Bianco S, Sebastiani A. Non-contact tonometry in patients that underwent photorefractive keratectomy. *Ophthalmologica* 1997;211:341-343.
394. Tuunanen TH, Hamalainen P, Mali M, Oksala O, Tervo T. Effect of photorefractive keratectomy on the accuracy of pneumatonometer readings in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1810-1814.
395. Stahl J, Vold S. Effect of corneal thickness on the accuracy of intraocular pressure measurement in rabbits after excimer laser photoablation. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:736-743.
396. Emara B, Probst LE, Tingey DP, Kennedy DW, Willms LJ, Machat J. Correlation of intraocular pressure and central corneal thickness in normal myopic eyes and after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1320-1325.
397. Fournier AV, Podtetenev M, Lemire J, Thompson P, Duchesne R, Perreault C, Chehade N, Blondeau P. Intraocular pressure change measured by Goldmann tonometry after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:905-910.

398. Zadok D, Tran DB, Twa M, Carpenter M, Schanzlin DJ. Pneumotonometry versus Goldmann tonometry after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1344-1348.
399. Recep OF, Cagil N, Hasiripi H. Correlation between intraocular pressure and corneal stromal thickness after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1480-1483.
400. Duch SM, Serra AM, Castanera JM, Abos RM, Quintana MM. Tonometry After Laser in Situ Keratomileusis Treatment. *J Glaucoma* 2001;10:261-265.
401. El Danasoury MA, El MA, Coopender SJ. Change in intraocular pressure in myopic eyes measured with contact and non-contact tonometers after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001;17:97-104.
402. Park HJ, Uhm KB, Hong C. Reduction in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:303-309.
403. Agudelo LM, Molina CA, Alvarez DL. Changes in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis for myopia, hyperopia, and astigmatism. *J Refract Surg* 2002;18:472-474.
404. Alonso-Munoz LMD, Lleo-Perez AMD, Rahhal MSM, Sanchis-Gimeno JAM. Assessment of Applanation Tonometry After Hyperopic Laser In Situ Keratomileusis. *Cornea* 2002;21:156-160.
405. Wang X, Shen J, McCulley JP, Bowman RW, Petroll WM, Cavanagh HD. Intraocular pressure measurement after hyperopic LASIK. *CLAO J* 2002;28:136-139.
406. Vakili RM, Choudhri SAM, Tauber SM, Shields MBM. Effect of Mild to Moderate Myopic Correction by Laser-Assisted In Situ Keratomileusis on Intraocular Pressure Measurements with Goldmann Applanation Tonometer, Tono-Pen, and Pneumatonometer. *J Glaucoma* 2002;11:493-496.

407. Chang DH, Stulting RD. Change in Intraocular Pressure Measurements after LASIK: The Effect of the Refractive Correction and the Lamellar Flap. *Ophthalmology* 2005;112:1009-1016.
408. Jarade EF, bi Nader FC, Tabbara KF. Intraocular pressure measurement after hyperopic and myopic LASIK. *J Refract Surg* 2005;21:408-410.
409. Kohlhaas M, Spoerl E, Boehm AG, Pollack K. A correction formula for the real intraocular pressure after LASIK for the correction of myopic astigmatism. *J Refract Surg* 2006;22:263-267.
410. Cheng ACKM, Fan DF, Tang EM, Lam DSCF. Effect of Corneal Curvature and Corneal Thickness on the Assessment of Intraocular Pressure Using Noncontact Tonometry in Patients After Myopic LASIK Surgery. *Cornea* 2006;25:26-28.
411. Yang CC, Wang IJ, Chang YC, Lin LL-K, Chen TH-H. A Predictive Model for Postoperative Intraocular Pressure Among Patients Undergoing Laser in Situ Keratomileusis (LASIK). *Am J Ophthalmol* 2006;141:530.
412. Rashad KM, Bahnassy AA. Changes in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001;17:420-427.
413. Lleo PA, Alonso ML, Grimaldos RJ, Alcaniz AT, Verdu JC, Aguilar VL, Rahhal MS. Rational management of applanation tonometry in myopia after LASIK. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001;76:363-370.
414. Bayraktar S, Bayraktar Z. Central corneal thickness and intraocular pressure relationship in eyes with and without previous LASIK: comparison of Goldmann applanation tonometer with pneumatonometer. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:81-88.
415. Burvenich H, Burvenich E, Vincent C. Dynamic contour tonometry (DCT) versus non-contact tonometry (NCT): a comparison study. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2005;63-69.

416. Liu L, Lei C, Li X, Dong J. Measurement of intraocular pressure after LASIK by dynamic contour tonometry. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006;26:372-3, 377.
417. Fogla R, Rao SK, Padmanabhan P. Interface fluid after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*2001;27:1526-1528.
418. Ortiz D, Pinero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alio JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1371-1375.
419. Gatinel D, Chaabouni S, Adam PA, Munck J, Puech M, Hoang-Xuan T. Corneal hysteresis, resistance factor, topography, and pachymetry after corneal lamellar flap. *J Refract Surg* 2007;23:76-84.
420. Kirwan C, O'keefe M. Corneal hysteresis using the Reichert ocular response analyser: findings pre- and post-LASIK and LASEK. *Acta Ophthalmol Scand* 2008;86:215-8..
421. Mollan SP, Wolffsohn JS, Nessim M, Laiquzzaman M, Sivakumar S, Hartley S, Shah S. Accuracy of Goldmann, ocular response analyser, Pascal and TonoPen XL tonometry in keratoconic and normal eyes. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1661-1665.
422. Hager A, Loge K, Schroeder B, Fullhas MO, Wiegand W. Effect of central corneal thickness and corneal hysteresis on tonometry as measured by dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Goldmann tonometry in glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2008;17:361-365.
423. Bagga H, Liu JH, Weinreb RN. Intraocular pressure measurements throughout the 24 h. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:79-83.
424. Friedenwald JS, Stiehler RD. The Mechanism of Formation of the Aqueous. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1937;35:184-200.:184-200.

425. Martinez-de-la-Casa J, Garcia-Feijoo J, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernandez C, Garcia-Sanchez J. Ocular Response Analyzer versus Goldmann Applanation Tonometry for Intraocular Pressure Measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4410-4414.
426. Hjortdal JO. Extensibility of the normo-hydrated human cornea. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:12-17.

CORNEAL INFLUENCE IN INTRAOCULAR PRESSURE MEASUREMENT WITH DIFFERENT TONOMETRIC SYSTEMS

INTRODUCTION

Accurate measurement of intraocular pressure (IOP) is essential in the management of glaucoma and other ophthalmic diseases. All clinical tonometers measure IOP indirectly by evaluating the deformability of the cornea.

Goldman applanation tonometry (GAT) is the gold standard for measuring IOP. However, GAT IOP readings can be affected by the central corneal thickness (CCT), the corneal curvature and its modulus of elasticity, and the tear film.

Several attempts have been made to improve the accuracy of IOP measurements, such as modifying the GAT values with different nomograms or designing new tonometers..

Dynamic Contour Tonometry (DCT) IOP measurements have been reported to be less affected than GAT by CCT. The Ocular Response Analyzer (ORA) is able to evaluate some of the biomechanical properties of the cornea and use this information to correct the IOP measurements according to these biomechanical parameters. However, ORA may overestimate IOP compared with GAT and its readings seem also to be affected by CCT.

Finally, the Schiøtz tonometer (ST) is a well-known indentation tonometer that is no longer used because it is difficult to manipulate. However, it is advantageous in that it measures the IOP and the ocular rigidity (OR). With several measurements, the OR coefficient can be obtained through the nomogram of Friedenwald and used to correct the IOP values obtained with this device. In other words, the OR can be estimated by differential

tonometry using the ST, and these IOP values are autocorrected by a set of biometric factors called OR by Friedenwald and Stiehler.

To the best of our knowledge, no recent study has reported the relationship between the ST and the CCT.

There are two main types of corneal refractive surgery. In Laser Assisted In Situ Keratomileusis - LASIK corneal ablation is performed under an estromal flap of variable thickness. In Laser Assisted Sub Epithelial Keratectomy corneal ablation is performed on the corneal surface after removing the corneal epithelium with alcohol. The main difference between these two procedures is the existence of a corneal flap in LASIK surgery.

Up to date, different reports suggest that GAT IOP readings decrease after LASIK and LASEK surgery. Several reports conclude that DCT IOP readings do not decrease after LASIK refractive surgery. Furthermore, there is no report in the Pubmed database comparing the IOP readings after LASIK and LASEK with DCT and ST.

METHODS

We included patients who underwent refractive surgery or clinical evaluation as candidates for refractive surgery at our institution. Patients with glaucoma, glaucoma suspects, and patients receiving IOP-lowering medications were excluded. Eyes with acquired corneal irregularities, a previous corneal disease, ocular trauma, and those that had undergone ocular surgery or had refractive errors exceeding 6 diopters (D) of spherical equivalent and/or more than 2 D of astigmatism were also excluded.

Patients were classified into three groups: candidates to refractive surgery prior to intervention, patients who had prior LASIK surgery, and patients who had prior LASEK

surgery. The patients who underwent surgery were evaluated 3 months after the intervention. The same technician performed pachymetry. The author, who was masked to the pachimetric data, measured the IOP using GAT (Haag Streit, Bern, Switzerland), DCT (Pascal Dynamic Contour Tonometer, Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland), and ST (Riester, Germany). The tonometers were calibrated according to the manufacturers' guidelines. GAT, DCT, and ST were performed in that order. To avoid any effect of the previous readings on the tonometric measurements, GAT was performed first, and before each reading, the measuring drum was reset to 10 mmHg. If pulsating hemi-rings were noticeable, the measurement was taken in the middle of the pulsation amplitude. Each IOP reading with GAT was performed two times and the mean of the two measures was recorded. Consecutive readings with both tonometers were done 5 minutes apart to avoid any changes as a result of tonography effect. Because the DCT readings were provided automatically, they could not be biased by the previous GAT readings. ST was performed with the patient supine using 5.5-, 7.5-, and 10.0-g weights. The ST IOP value was obtained from the regression line of the three readings with each weight, following the nomogram of Friedenwald. CCT was recorded as the average of five consecutive measurements within a range of ± 5 microns using ultrasound pachymetry (SP-2000, Tomey Corp., Cambridge, MA).

LASIK was performed using the Moria 2 microkeratome (Moria, Anthony, France) and alcohol-assisted LASEK was the surface ablation performed in all cases. The ablation was performed with an Esiris excimer laser (Schwind, Kleinostheim, Germany) in all cases. Mitomycin C (MMC) was applied intraoperatively when the ablation was deeper than 50 microns in the eyes that underwent LASEK. All refractive surgeries were performed by the same surgeon (MAT).

Patients were stratified in each group (non operated, operated on LASIK and operated on LASEK) according to their CCT value (low, medium, high) so they were homogeneously distributed in each group.

All statistical tests were performed using SPSS 15.0 software for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL.

Four questions were evaluated:

1.- The correlation between IOP measurements with the gold standart (GAT) and the two other tonometers, DCT and ST. Bland-Altman plots were elaborated.

2.- The efect of age, CCT, type of refractive surgery and OR on IOP readings with each tonometer. To analyze the differences between each type of refractive surgery and the group that did not undergo surgery (control group), two dummy variables were created. Age and CCT were considered as continuous variables for the analysis. A linear multiple regression analysis was performed according to the following formula for each tonometer:

$$\mathbf{IOP = \alpha_0 + (\alpha_1 \times \mathbf{age}) + (\alpha_2 \times \mathbf{CCT}) + (\alpha_3 \times \mathbf{type\ of\ refractive\ surgery}) + (\alpha_4 \times \mathbf{OR})}$$

The adjusted R^2 , coefficients of variation, and the standard error for each variable were obtained. The level of significance was set to $P < 0.05$. In the ST formula OR was avoided because OR was used to obtain IOP with the ST.

3.- The differences in OR values among non operated patients, LASIK-operated patients and LASEK-operated patients.

4.- The correlation between CCT and OR in each of the three groups (controls, LASIK-operated patients and LASEK-operated patients).

CONCLUSIONS

1. There is a strong correlation between IOP readings with GAT and DCT, although higher values were obtained with DCT.
2. ST IOP readings are less accurate than GAT or DCT readings. There is a significant correlation between ST - GAT, and ST - DCT although this is weaker than GAT - DCT.
3. Age, CCT and having undergone refractive surgery explain almost 40% of IOP value with GAT, 25% with DCT and only 5% with ST.
4. GAT IOP is significantly correlated with CCT, with an increment of 0.2 mmHg for each micron CCT increases.
5. LASIK refractive surgery per se decreases GAT IOP readings in addition to the decrease expected because of CCT thinning in $2,75 \pm 0,59$ mmHg.
6. LASEK refractive surgery does not produce any decrease in GAT IOP readings apart from the decrease expected because of CCT thinning.

7. DCT IOP readings significantly correlate with CCT, with an increment of 0.2 mmHg for each micron the CCT increases. This increment is similar to that observed with GAT.
8. LASIK surgery produces a decrease in DCT IOP of $1,46 \pm 0,92$ mmHg in addition to the decrease expected because of CCT thinning. Thus DCT is affected by the changes produced by the corneal flap.
9. LASEK refractive surgery does not produce any decrease in DCT IOP readings apart from the decrease expected because of CCT thinning.
10. ST IOP values are significantly correlated with CCT values.
11. ST IOP does not show significant changes after either LASIK or LASEK refractive surgery. Thus, it is the only tonometer in which IOP readings are not affected after corneal LASIK refractive surgery.
12. LASEK surgery does not modify IOP readings with any of the tonometers studied apart from the decrease expected because of CCT thinning.
13. Corneal biomechanical properties are less affected by LASEK than LASIK, because this procedure does not create a corneal flap, with no additional modifications in IOP readings with any of the studied tonometers.

14. OR significantly affects IOP readings with GAT, but in a small magnitude. For each OR increase of 0.01 IOP decreases 0.49 mmHg. It produces no significant changes with DCT.

15. LASIK and LASEK operated patients have lower OR values than non-operated patients ($p < 0,012$). Nevertheless we did not find significant differences between LASIK and LASEK patients.

16. We did not find a correlation between OR and CCT.