



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid
Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada

Trabajo de Fin de Máster
Máster en Subespecialidades Oftalmológicas
– Cirugía Refractiva –

**"Estudio de los Efectos a Corto Plazo de la Aplicación de
Fluoresceína Sobre Medición de Parámetros de Grosor Corneal
y Anatomía de Segmento Anterior Obtenidos con Doble
Cámara de Scheimpflug – Un Estudio Piloto"**

Autor:
Jon Kepa Balparda Arias

Tutor:
Dr. Miguel José Maldonado López

Valladolid (España), Julio de 2016



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

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

D. Miguel José Maldonado López en calidad de Tutor/a del alumno/a D. Jon Kepa Balparda Arias del Máster en Subespecialidades Oftalmológicas (Cirugía Refractiva), Curso académico: 2015 / 2016

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado:

"Estudio de los Efectos a Corto Plazo de la Aplicación de Fluoresceína Sobre Medición de Parámetros de Grosor Corneal y Anatomía de Segmento Anterior Obtenidos con Doble Cámara de Scheimpflug – Un Estudio Piloto"

y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de julio.

En Valladolid, a 20 de Julio de 2016

Vº Bº

Fdo.:
El Tutor

Curriculum Vitae

Estudios Académicos

- **Estudiante del Máster en Subespecialidades Oftalmológicas (Cirugía Refractiva).** Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada. Valladolid, España. Julio 2016.
- **Especialista en Oftalmología.** Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Agosto 2015.
- **Médico y Cirujano.** Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Diciembre 2010.

Observership

- **Observership en el servicio de Córnea y Cirugía Refractiva.** Instituto de Microcirugía Ocular (IMO). Barcelona, España. Marzo de 2014.

Publicaciones Más Recientes

- Vélez M, Balparda K, Díaz AM. *A rare pigmented keratitis caused by Aspergillus fumigatus.* International Journal of Ophthalmology 2015;8(1):208-10.
- Balparda K, Díaz AM, Londoño AM. *Refractive surgery training during residency - do not be afraid of the dark.* Clinical Ophthalmology 2014;8:2297-2300.
- Vélez M, Velásquez LF, Rojas S, Montoya L, Zuluaga K, Balparda K. *Capsular block syndrome: a case report and literature review.* Clinical Ophthalmology 2014;8:1-7.
- Díaz AM, Balparda K. *Lesión ocular secundaria a trauma por explosión: lo que el médico de urgencias debe saber.* Archivos de Medicina de Urgencia de México 2013;5(2):70-7.

Reconocimientos Académicos

- **Premio 'Los Mejores en Educación 2011'.** Presidencia de la República de Colombia, Ministerio de Educación Nacional. Bogotá, Colombia. Diciembre 2011.
- **Matrícula de Honor por Mejor Trabajo de Grado.** Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Septiembre 2011.
- **Premio Alcaldía de Medellín a la Investigación.** Alcaldía de la Ciudad de Medellín. Medellín, Colombia. Noviembre 2010.

Glosario de Abreviaturas

ACV	<i>Anterior Chamber Volume</i> – Término anglosajón que significa "Volumen de Cámara Anterior", expresado en microlitros.
AQD	<i>Aqueous Depth</i> – Término anglosajón que significa "Profundidad de Cámara Anterior", medida desde endotelio y expresada en micrómetros.
CCT	<i>Central Corneal Thickness</i> – Término anglosajón que significa "Paquimetría Corneal Central", expresada en micrómetros.
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica.
CenCT	<i>Central Area Corneal Thickness</i> – Término anglosajón que significa "Paquimetría Corneal en el Área Central", expresada en micrómetros.
D	Dioptría.
IOBA	Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada.
KPI	<i>Keratoconus Probability Index</i> – Término anglosajón que significa "Índice de Probabilidad de Queratocono", expresado en porcentaje.
MidCT	<i>Middle Area Corneal Thickness</i> – Término anglosajón que significa "Paquimetría Corneal en el Área Intermedia", expresada en micrómetros.
μL	Microlitro.
μm	Micrómetro.
PerCT	<i>Peripheral Area Corneal Thickness</i> – Término anglosajón que significa "Paquimetría Corneal en el Área Periférica", expresada en micrómetros.
SimK	<i>Simulated K</i> – Término anglosajón que significa "Queratometría Simulada", expresada en dioptrías.
TCP	<i>Total Corneal Power</i> – Término anglosajón que significa "Poder Corneal Total", expresado en dioptrías.

- TCT** *Thinnest Corneal Thickness* – Término anglosajón que significa "Paquimetría Corneal en el Punto Más Delgado", expresada en micrómetros.
- WTW** *White To White* – Término anglosajón que significa "Distancia Blanco a Blanco", expresada en milímetros en un sentido nasal a temporal.

Índice de Figuras

Figura 1. Fórmula usada para obtener el valor de Asfericidad Corneal (Q).

Figura 2. Representación de Discos de Plácido sobre la córnea en un equipo Wavelight® ALLEGRO Topolyzer® Vario (Alcon Inc; Forth Worth, Texas, Estados Unidos).

Figura 3. Representación simulada de las características de una imagen tomada con una cámara normal.

Figura 4. Disposición esquemática comparativa entre una cámara convencional y una cámara con sistema de Scheimpflug.

Figura 5. Representación de diferentes límites anatómicos utilizados por el Galilei G4® para calcular algunos parámetros anatómicos de cámara anterior.

Figura 6. Presentación de datos tomográficos corneales en equipo Galilei G4®.

Figura 7. Presentación de datos tomográficos corneales en equipo OCULUS Pentacam®.

Figura 8. Histograma que especifica la distribución de las edades de los voluntarios incluidos en el estudio.

Figura 9. Representación densitométrica de las distintas estructuras del segmento anterior.

Figura 10. Comportamiento en el tiempo de los parámetros de paquimetría más delgada y paquimetría en el ápex, junto con sus respectivas barras de error.

Figura 11. Representación de las elevaciones de la cara anterior y posterior de la córnea en uno de los pacientes del estudio, un minuto luego de la instilación de fluoresceína

Figura 12. Representación de las medidas de paquimetría en el mismo sujeto de la figura previa.

Figura 13. Representación esquemática de los errores de medición inducidos por la presencia de fluoresceína sobre la película lagrimal en equipos OCULUS Pentacam® y Galilei®.

Figura 14. Representación esquemática de los errores de medición inducidos por la presencia de fluoresceína sobre la película lagrimal en equipos OCULUS Pentacam® y Galilei® y su relación la dispersión de datos en el segundo equipo.

Índice de Tablas

Tabla 1. Valores anatómicos promedio normales en córneas sanas.

Tabla 2. Especificaciones técnicas del equipo Galilei G4 (Ziemer Ophthalmic Systems AG; Port, Suiza).

Tabla 3. Especificaciones técnicas del equipo OCULUS Pentacam® (Oculus Optikgeräte GmbH; Wetzlar, Alemania).

Tabla 4. Parámetros tomográficos evaluados para la realización del presente estudio.

Tabla 5. Valores tomográficos basales tanto de ojos asignados a intervención como a control.

Tabla 6. Valores tomográficos tanto de ojos asignados a intervención como a control tras un minuto de observación.

Tabla 7. Valores tomográficos tanto de ojos asignados a intervención como a control tras cinco minutos de observación.

Tabla 8. Valores de Área Bajo la Curva (AUC, por sus siglas en inglés) de las distintas variables estudiadas, tanto para el grupo intervención como para el grupo control.

Tabla 9. Valores de queratometría en el ápex antes y después de la aplicación de fluoresceína e hidroxicloloruro de proximetacaína, según mediciones con OCULUS Pentacam®

Introducción y Estado del Arte

Anatomía General de la Córnea

La córnea es una estructura localizada en el segmento más anterior del globo ocular, con funciones estructurales, protectoras y refractivas. Representa, junto con la esclera, la capa más externa del ojo, conjunto que ha sido denominado como 'túnica ocular'. Sin embargo, a pesar de su cercanía anatómica y de ser ambas constituídas principalmente por un tejido conectivo denso, las características, funcionamiento y objetivo de la córnea y la esclera son marcadamente diferentes. Mientras la córnea es una estructura transparente encargada de actuar como una 'ventana' por medio de la cual los haces de luz pueden ingresar al interior del ojo, la esclera es opaca y actúa como una 'caja oscura', permitiendo la adecuada formación de una imagen óptica a nivel de la retina.

La córnea es una estructura transparente, avascular, en contacto hacia anterior con la película lagrimal y hacia posterior con el humor acuoso. La superficie anterior de la córnea es de corte convexo y prolató asférico, con una forma oval transversal, resultado de la esclerización superior e inferior que se presenta de forma fisiológica. La córnea demuestra, de forma fisiológica, un engrosamiento centro-periférico, con la periferia teniendo un grosor cercano a 700 μm , mientras que este valor es de unos 540 μm en la zona apical. En población Española sana, el valor promedio de grosor corneal central es $548.2 \pm 30.7 \mu\text{m}$, considerándose normal valores entre 486.8 y 609.6 μm .(1)

Los valores anatómicos de la córnea humana sana adulta, según Villa y Santodomingo,(2) se expresan en la **Tabla 1**.

Diámetro (horizontal x vertical; mm)	11.7 x 10.6
Radio de curvatura anterior (mm)	7.8
Radio de curvatura posterior (mm)	6.2 – 6.8
Poder refractivo de la superficie anterior (D)	48.83
Poder refractivo de la superficie posterior (D)	-5.88
Poder refractivo total (D)	43.05
Índice de refracción	1.376
Contenido en agua (%)	78
Contenido en colágeno (%)	15
Contenido en otras proteínas (%)	5

Tabla 1. Valores anatómicos promedio normales en córneas sanas. Adaptado de Villa y Santodomingo(2)

Actualmente se considera que la córnea se encuentra formada por cinco capas microscópica y fisiológicamente diferentes entre ellas: Epitelio, Membrana de Bowman, Estroma, Membrana de Descemet y Endotelio. Desde 2013, se ha propuesto la existencia de una sexta

capa (Capa de Dúa)(3) que estaría ubicada entre el estroma posterior y la membrana de Descemet, aunque es un concepto que aún resulta controvertido y no es del todo aceptado en la práctica Oftalmológica diaria.

Topografía y Tomografía Corneal

La medición confiable de los parámetros corneales es de suma importancia en la práctica Oftalmológica diaria, aún más cuando se trata de casos relativos a la Cirugía Refractiva. A pesar que hace varios siglos se han realizado múltiples intentos por medir los diferentes parámetros físicos de la córnea, sólo recientemente ha habido un adelanto tecnológico en los sistemas de computación de forma que se haya permitido una medición más profunda y exacta de los elementos constituyentes de este tejido.

La córnea es una estructura refractiva de características complejas. Como ya se ha mencionado en apartados anteriores, cuenta con una forma esférica; es decir, no tiene la misma curvatura en el centro que en la periferia, siendo normalmente más curva en la primera que en la segunda. En un paciente humano sano y sin antecedente quirúrgico, la córnea tiene a tener un valor de asfericidad (Q) cercano a -0.23 , que ubica a este tejido dentro de las elipsoides prolatas. El valor de asfericidad resulta de relacionar el factor de forma (algunas veces denominado con la letra P) según una fórmula estandarizada.

$$Q = \left(\frac{R1}{R2}\right)^2 - 1$$

Figura 1. Fórmula usada para obtener el valor de Asfericidad Corneal (Q), donde R1 es igual al radio en la zona para-axial de la elipsoide mientras R2 es igual al radio periférico de la misma

La medición de los parámetros corneales (especialmente de su curvatura) ha avanzado significativamente desde los esfuerzos iniciales de realizar una medición enteramente subjetiva de una serie de anillos reflejados sobre la superficie anterior de la córnea (los que posteriormente serían conocidos como Discos de Plácido).

Actualmente, el uso de ordenadores ha permitido la automatización y optimización de las mediciones, iniciando con los llamados Topógrafos de Reflexión, como el Atlas® (Carl Zeiss Meditec AG; Jena, Alemania) o el Keratron® (Optikon; Roma, Italia). Estos topógrafos usan la reflexión de un grupo de Discos de Plácido sobre la córnea para medir variaciones en los mismos y poder desde allí extrapolar información respecto a los valores queratométricos. En general se medían los valores ubicados en los aproximadamente 3 mm centrales de la córnea (no eran exactamente 3 mm ya que este valor variaba sutilmente dependiendo de la curvatura de cada córnea específica). Estos valores pueden ser expresados en milímetros o convertidos a dioptrías teniendo en cuenta un índice de refracción estandarizado (1.3375).

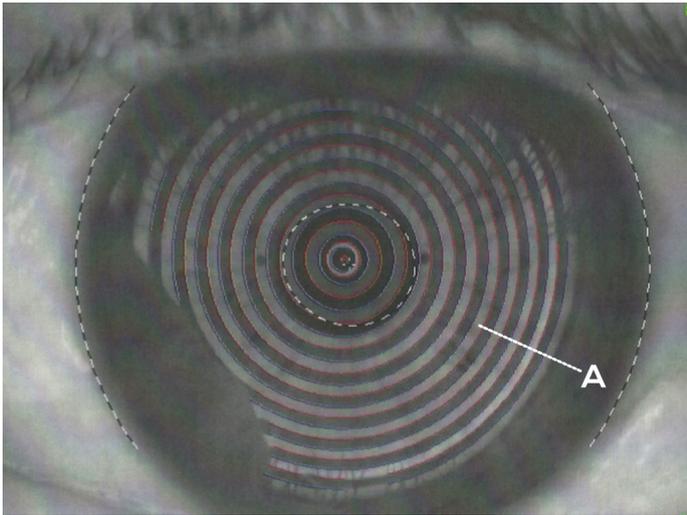


Figura 2. Representación de Discos de Plácido (A) sobre la córnea en un equipo Wavelight® ALLEGRO Topolyzer® Vario (Alcon Inc; Forth Worth, Texas, Estados Unidos). Imagen propia.

Sin embargo, los equipos basados únicamente en reflexión poseen una desventaja importante, y es su incapacidad para poder medir directamente parámetros relacionados con la cara posterior de la córnea. Diversos estudios han demostrado que las ectasias corneales tienden a mostrar sus primeros signos en la cara posterior de la córnea, en lugar de en la anterior, la cual puede no presentar alteraciones detectables. Por este motivo, el no poder evaluar adecuadamente la cara posterior representaba una posibilidad alta de generar falsos negativos, con consecuencias potencialmente desastrosas.

Para solventar esta desventaja, han sido desarrollados una serie de equipos con capacidad de realizar mediciones tanto de la cara anterior como posterior de la córnea, y poder así realizar reconstrucciones tridimensionales de la misma. Este concepto, que se basa en la utilización del análisis computarizado de haces de luz en hendidura, ha recibido el nombre de Tomografía Corneal, y se considera un estándar en la práctica clínica del Cirujano Refractivo hoy en día.

Sistema Orbscan II

El Orbscan II es un sistema de tomografía corneal comercializado por la casa Bausch & Lomb (Rochester, New York, Estados Unidos) que utiliza un sistema de toma de imágenes conocido como Barrido de Hendidura, acoplado a un sistema de discos de Plácido para la toma de datos de la cara anterior de la córnea. El equipo proyecta un total de 40 haces de luz de hendidura (20 desde la derecha y 20 desde la izquierda) tomando 240 puntos de medida de cada uno, por lo que la evaluación completa permite la toma de unos 9.600 puntos de medición en total.(4) Gracias a ecuaciones de triangulación, el equipo puede obtener información respecto a paquimetría corneal, profundidad de cámara anterior, entre otros. El principal inconveniente con este tipo de equipos es su alta dependencia en muchos factores extrínsecos e intrínsecos para lograr una medición fidedigna. Como ha sido enfatizado por López-Miguel y colaboradores,(5) pérdidas incluso leves en la transparencia corneal pueden resultar en alteraciones marcadas en la fiabilidad de los resultados arrojados por el equipo,

por lo que su utilidad es menor en pacientes con leucomas o infiltrados corneales. El Orbscan II es el único equipo comercialmente disponible que utiliza esta tecnología, la cual ha tendido a ser desplazada por los sistemas basados en Sistema de Scheimpflug (como el Galilei® y el OCULUS Pentacam®). A pesar que los valores queratométricos de cara anterior y la paquimetría han demostrado ser hasta cierto punto equivalentes entre ambas tecnologías, los datos de cara posterior corneal arrojados por el Orbscan II no son comparables con los obtenidos con el Galilei®.(6)

Sistema de Scheimpflug

El sistema de Scheimpflug fue postulado para uso en fotografía por primera vez por Theodor Scheimpflug, un cartógrafo de la Naval Austriaca. A pesar de que Drews propuso su uso para el estudio del segmento anterior ocular en la década de 1950, no fue hasta el advenimiento de sistemas de computación más avanzados en la década de 1990 que fue posible su utilización práctica.(7)

Una cámara con sistema de Scheimpflug se basa en una construcción diferente a una cámara fotográfica convencional. En una cámara fotográfica, normalmente el lente y el plano de la imagen (el sensor que toma la información, 'la película') se encuentran en el mismo plano, generando que el plano de foco sea también paralelo a estos dos. De esta forma, un objeto plano (por ejemplo, la pared de un edificio) puede ser tomada totalmente dentro del plano de foco, desde que sea colocado de forma paralela al lente y al plano de la imagen. Sin embargo, los elementos que se alejen de este plano se irán viendo progresivamente distorsionados por estar por fuera del plano de foco. De esta forma, en un objeto no paralelo, sólo una pequeña región se encuentra enfocada mientras que el resto, a medida que se alejan de la zona enfocada, se van mostrando cada vez más borrosos.

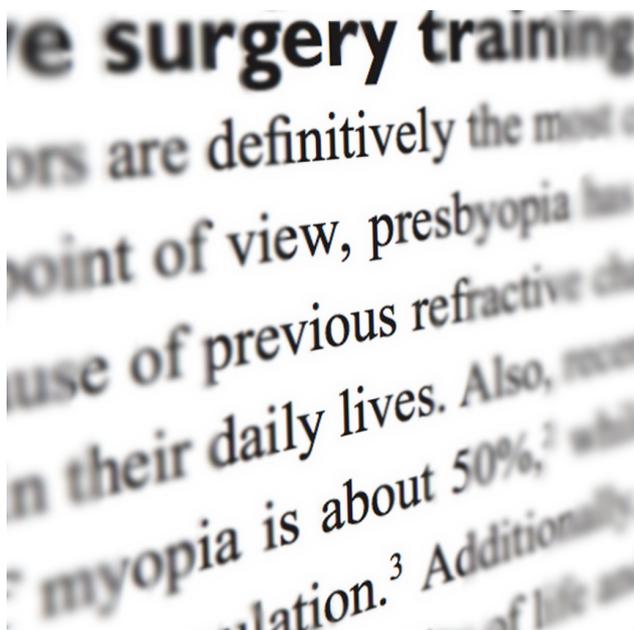


Figura 3. Representación simulada de las características de una imagen tomada con una cámara normal. Cuando un objeto no se encuentra totalmente paralelo al plano de la imagen, sólo una parte estará enfocada mientras el resto se hace progresivamente borroso.
Imagen propia.

En una cámara con sistema de Scheimpflug, el lente y la imagen no se encuentran en el mismo plano, sino que sus respectivos planos se encuentran a un ángulo determinado el uno del otro. De esta forma, el plano de foco cambia, y un objeto planar que no esté totalmente paralelo al plano de la imagen puede ser enfocado completamente. Si se traza una línea desde cada uno de estos planos, las líneas se cruzan en un punto llama *Punto de Scheimpflug*. Se trata de una construcción que genera un cambio esencialmente en la amplitud de foco del sistema de fotografía; por lo anterior, permite la toma de múltiples puntos de una estructura compleja como es la córnea, con un excelente nivel de precisión y exactitud.

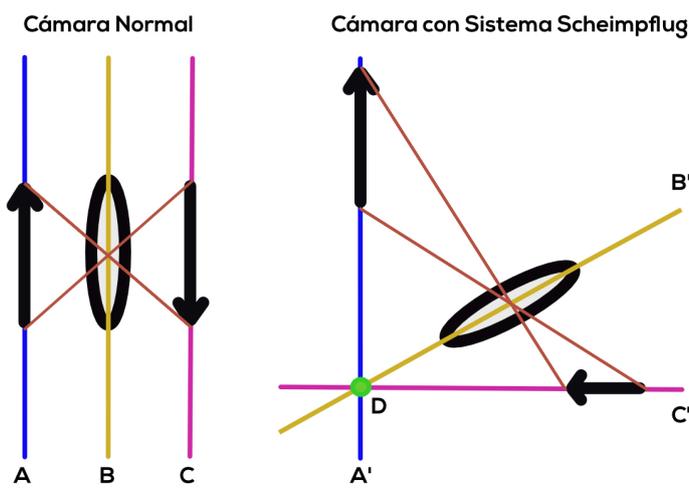


Figura 4. Disposición esquemática comparativa entre una cámara convencional y una cámara con sistema de Scheimpflug. A y A' = Plano de la imagen, en cámara convencional y Scheimpflug, respectivamente. B y B' = Plano de la lente, en cámara convencional y Scheimpflug, respectivamente. C y C' = Plano de la imagen, en cámara convencional y Shceimpflug, respectivamente. D = Punto de Scheimpflug. Explicación en el texto. Imagen propia.

En el mercado, existen varios sistemas de imágenes de segmento anterior basados en el Sistema de Scheimpflug. Los dos más conocidos son el Galilei® y el OCULUS Pentacam®. A continuación, se enumerarán los aspectos más importantes de los mismos, haciendo un énfasis especial en el sistema Galilei®, por cuanto fue el utilizado para la realización del presente estudio.

Sistema Galilei

El Galilei G4® es un sistema de tomografía corneal diseñado y comercializado por la casa Ziemer Ophthalmic Systems AG, el cual utiliza dos cámara de Scheimpflug acopladas a 180° una de la otra. Para la iluminación de las cámaras de Scheimpflug utiliza una luz monocromática LED azul en el rango de 470-475 nm.(4) Cuenta adicionalmente con un sistema de discos de Plácido que brinda información adicional sobre la cara anterior de la córnea. El sistema de doble cámara de Scheimpflug recolecta información concisa sobre la paquimetría y la cara posterior de la córnea, mientras el análisis de los discos de Plácido generan datos sobre la curvatura anterior. Es un sistema que integra y analiza hasta 122.000 puntos del segmento anterior del ojo, y extrapola un modelo tridimensional de la córnea y la cámara anterior a partir de los datos recolectados. Cuenta con un sistema patentado de

compensación de movimiento basado en evaluación del iris para disminuir la posibilidad de errores por movimientos involuntarios del paciente durante la evaluación.

Resolución de cada cámara de Scheipflug (píxeles)	1000 x 1000
Resolución de la cámara de visión frontal (píxeles)	1024 x 786
Discos de Plácido (número de anillos)	20
Número de imágenes por estudio	15 a 60
Número máximo de puntos de medición por estudio	>122000
Diámetro corneal máximo a evaluar (mm)	14
Rangos de queratometría a evaluar (D)	25 – 75
Rangos de paquimetría a evaluar (μm)	250 – 800
Reproducibilidad in vivo de queratometría (D)	± 0.1
Reproducibilidad in vivo de paquimetría (μm)	± 2

Tabla 2. Especificaciones técnicas del equipo Galilei G4 (Ziemer Ophthalmic Systems AG; Port, Suiza). Adaptado de Oliveira y colaboradores(4)

El equipo brinda una serie de datos anatómicos y estructurales de suma utilidad en la práctica clínica, y que se consideran actualmente como un requisito para la planeación de una intervención quirúrgica de índole refractivo. Algunos de los parámetros más importantes arrojados por el equipo son:

Queratometría Simulada (SimK, por sus siglas en inglés): es un índice calculado por defecto en la mayoría de los topógramos y tomógrafos corneales. Consiste en una medición del valor queratométrico de los (aproximadamente) 3 mm centrales de la córnea, expresado en dioptrías. Se expresan los valores queratométricos del meridiano de mayor poder dióptrico (K1) y del que está a 90 grados del mismo.

Poder Corneal Total (TCP, por sus siglas en inglés): es un índice queratométrico expresado en dioptrías, calculado mediante un algoritmo de trazado de rayos que toma en cuenta tanto la superficie anterior como posterior de la córnea.

Grosor Corneal (Paquimetría): es la distancia entre la cara anterior y la cara posterior de la córnea en cada punto específico evaluado por el equipo. El Galilei G4® reporta una serie de parámetros importantes en cuanto a paquimetría, dependiendo del punto o grupo de puntos específicos evaluados en cada uno, incluyendo la Paquimetría Corneal en el punto más delgado (TCT, por sus siglas en inglés) y la Paquimetría Corneal Central (CCT, por sus siglas en inglés) representa el grosor corneal en su ápex.

Volumen de Cámara Anterior (ACV, por sus siglas en inglés): es el volumen, expresado en microlitros, de la cámara anterior, definido como una cavidad entre el endotelio y la capa más anterior del iris. A nivel de la pupila (donde no hay un iris que defina la parte posterior de la cámara anterior), esta se define arbitrariamente como una línea continua que sigue desde la capa anterior del iris.

Profundidad de Cámara Anterior (AQD, por sus siglas en inglés): es la distancia, expresada en milímetros, entre el endotelio corneal y la cápsula anterior del cristalino. Es un parámetro especialmente importante cuando se está planeando el implante de una lente intraocular fásica.

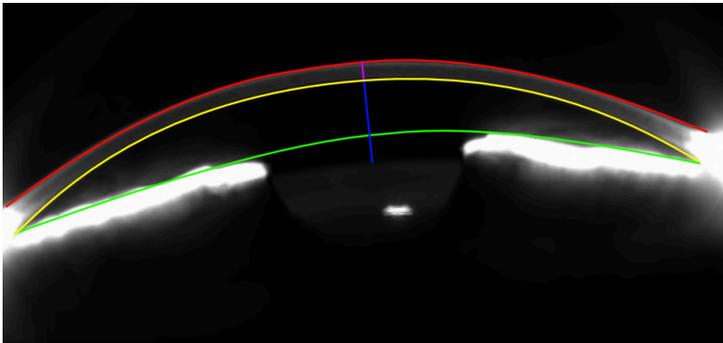


Figura 5. Representación de diferentes límites anatómicos utilizados por el Galilei G4® para calcular algunos parámetros anatómicos de cámara anterior. Línea roja y amarilla representan epitelio y endotelio corneales respectivamente. Línea fucsia representa grosor corneal central. Línea azul representa la distancia entre el endotelio corneal y la cápsula anterior del cristalino. Línea verde representa una línea imaginaria que cursa por la cara anterior del iris y sobre la pupila. Imagen propia.

Índice de Predicción de Queratocono (KPI, por sus siglas en inglés): se trata de un índice que estima la probabilidad de queratocono en el paciente evaluado, con base en comparación con datos estadísticos de córneas normales y queratocónicas.

La presentación de datos en el Galilei G4® es intuitiva, y permite un análisis adecuado de la información tomográfica de la córnea en función del módulo utilizado. La mayoría de las proyecciones muestran un total de cuatro planos en escalas de colores definidas por el usuario, mientras que al lado derecho de la pantalla se visualizan los parámetros numéricos. Existen adicionalmente módulos para evaluar densitometría de segmento anterior y para verificar el alineamiento de las imágenes adquiridas.

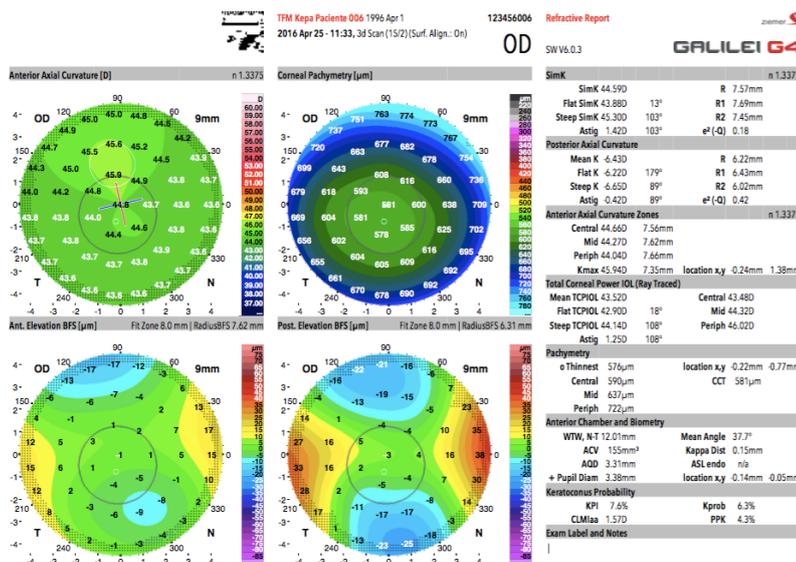


Figura 6. Presentación de datos tomográficos corneales en equipo Galilei G4®. Imagen propia.

Sistema OCULUS Pentacam

El OCULUS Pentacam® es un sistema de tomografía corneal producido y comercializado por la casa Oculus Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Alemania), el cual consta de una cámara de Scheimpflug rotativa. Es un equipo con capacidad para realizar análisis tomográfico tanto de la cara anterior como posterior de la córnea, generando datos acerca de sus valores queratométricos, su grosor y anatomía de segmento anterior. Cuenta con modelos matemáticos avanzados para la detección de queratocono, especialmente el denominado Visualización Mejorada de Belin-Ambrosio, que combina datos de la ambas caras de la córnea junto con parámetros que evalúan la progresión centro-periférica del grosor corneal, sugiriendo la posible existencia de ectasia cuando los valores exceden los contenidos en unas bases de datos propiedad de la casa productora. Actualmente cuenta con tres modelos que varían en sus características técnicas. Los dos modelos más usados son el OCULUS Pentacam® y el OCULUS Pentacam® HR, los cuales pueden medir hasta 25.000 y hasta 138.000 puntos corneales diferentes en cada prueba, respectivamente. Recientemente se ha iniciado la comercialización de una versión del equipo con capacidad de medición de longitud axial ocular denominado OCULUS Pentacam® AXL, con el cual se espera brindar la posibilidad de cálculo de lentes intraoculares en pacientes con córneas complejas, como los pacientes con enfermedad ectática o con antecedente de cirugías corneales previas como es el caso de los sujetos con cirugía con láser excimer. El equipo no cuenta con tecnología de discos de Plácido, por lo que la totalidad de la información de la cara anterior de la córnea la obtiene de los datos arrojados por la cámara de Scheimpflug.

Resolución de la cámara de Scheimpflug (píxeles)	800 x 600
Discos de Plácido (número de anillos)	N/A
Número de imágenes por estudio	25 a 50
Número máximo de puntos de medición por estudio	>25000
Diámetro corneal máximo a evaluar (mm)	14
Tiempo para prueba completa (segundos)	2

Tabla 3. Especificaciones técnicas del equipo OCULUS Pentacam® (Oculus Optikgeräte GmbH; Wetzlar, Alemania). N/A: No Aplica. Adaptado de Oliveira y colaboradores(4)

El OCULUS Pentacam® posee varios módulos, cada uno con su forma particular de presentar la información. El módulo más usado es el denominado "Refractivo", que cuenta con una exposición de cuatro representaciones en escala de colores (queratometría, paquimetría, y elevaciones anterior y posterior según Esfera Mejor Adaptada). Igualmente, se dibuja hacia la izquierda de la pantalla una representación de los datos numéricos más importantes para el estudio del paciente.

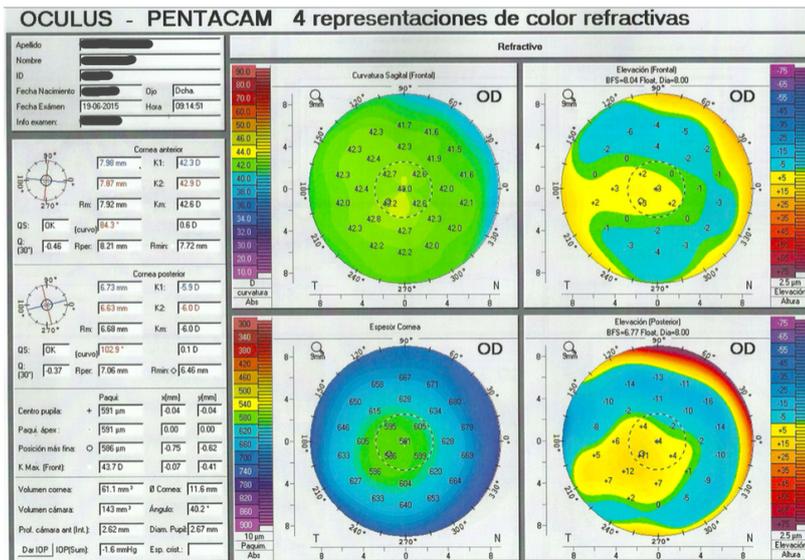


Figura 7. Presentación de datos tomográficos corneales en equipo OCULUS Pentacam®. Imagen propia.

Actualmente, y como se explicará en otros apartados del presente trabajo, existe evidencia sobre el hecho que la presencia de fluoresceína sobre la película lagrimal podría generar un artefacto clínico significativo sobre parámetros de CCT según medición con OCULUS Pentacam®.(8)

Otros Sistemas con Cámara de Scheimpflug

Actualmente, existen otros dos sistemas de medición de parámetros corneales por medio de la utilización del principio de cámara de Scheimpflug: El PrecisoHD® (iVIS Technologies; Taranto, Italia) y el Sirius® [Costruzione Strumenti Oftalmici (CSO); Scandicci, Italia]. Sin embargo, la cantidad de información científica rigurosa respecto al desempeño de estos dos equipos es limitada, y la experiencia internacional en su uso es significativa menor a la que se tiene con los sistemas previamente discutidos. Por este motivo, no son considerados estándares internacionales aunque teóricamente pueden brindar información tomográfica corneal que podría ser adecuada.

Justificación

La medición fidedigna de los parámetros de paquimetría y anatomía de segmento anterior son de suma importancia en la práctica Oftalmológica diaria.(5, 6) La paquimetría corneal es uno de los parámetros más importantes a la hora de plantear la posibilidad de una cirugía queratorrefractiva con láser por cuanto el lecho estromal residual es uno de los parámetros que más consistentemente se han asociado con la aparición de ectasias corneales luego de la cirugía. Adicionalmente, la paquimetría es un valor importante a la hora de plantear la profundidad planeada para el implante de segmentos de anillos intraestromales, sea por técnica manual o por medio de láser de femtosegundo. Como se observa, en ambos casos resulta absolutamente necesario tener una adecuada exactitud en las mediciones para poder disminuir el riesgo de contraindicaciones importantes como ectasia post-cirugía queratorrefractiva o extrusión del segmento de anillo. Adicionalmente, la medida del grosor corneal es también importante para determinar la presión intraocular medida por Tonómetro de Goldmann, y de Perkins, los dos modelos de tonómetros más usados en la práctica clínica. A pesar de que la medición de paquimetría por método ultrasónico, introducida por Kremer, continúa siendo considerada el *gold-standard* para la medición del grosor corneal, actualmente se prefiere el uso de técnicas de no contacto para la toma de estos parámetros. Lo anterior estaría fundamentado en que las técnicas de no contacto evitarían los riesgos inherentes a realizar mediciones que requieran tocar la córnea, tales como la posibilidad de inducir lesiones epiteliales, infecciones, retrasos en la reepitelización, entre otras; además que son técnicas significativamente más cómodas para el paciente. Actualmente, una de las tecnologías más usadas por los Cirujanos Refractivos a nivel mundial es la toma de imágenes de segmento anterior por medio de sistemas acoplados con cámaras de Scheimpflug. Por otro lado, la fluoresceína es un fluoróforo sumamente utilizado en la consulta Oftalmológica tanto general como en sus diversas supraespecialidades ya que resulta útil para la detección de anomalías epiteliales, la medición de la presión intraocular por medio de la tonometría de contacto y la adaptación de lentes de contacto. Así mismo, la fluoresceína es igualmente utilizada para la toma de uno de los valores más importantes para la evaluación clínica del estado lagrimal del paciente: el tiempo de ruptura lagrimal (BUT, por sus siglas en inglés).

Debido a lo anterior, resulta de la máxima importancia determinar si el uso de fluoresceína puede alterar de alguna forma los valores tomográficos obtenidos por los sistemas de imágenes basados en sistema de Scheimpflug. Lo anterior permitirá evaluar si es necesario que las mediciones tomográficas sean realizadas en un momento lejano de la aplicación de fluoresceína, con miras a mejorar su fiabilidad y la exactitud de los resultados que arrojan. Esto fundamentado en las consecuencias desastrosas que podrían acarrear mediciones erróneas, principalmente en el contexto de la evaluación para cirugía queratorrefractiva.

Hipótesis y Objetivos

Hipótesis:

La aplicación de fluoresceína sobre la superficie ocular induce un artefacto clínicamente significativo sobre los parámetros de grosor corneal y de anatomía del segmento anterior, cuando estos son medidos por un equipo con doble cámara de Scheimpflug.

Objetivo principal

Evaluar los cambios que se generan en la medición de los parámetros de paquimetría corneal y de anatomía de segmento anterior obtenidos por método de doble cámara de Scheimpflug como consecuencia de la aplicación de 50 μ L de fluoresceína 0.17% cuando se comparan contra un grupo control.

Objetivos específicos

- Determinar el cambio en los parámetros de paquimetría corneal luego de la aplicación de fluoresceína 0.17% y contrastarlo contra los cambios generados por la aplicación de un compuesto control.
- Determinar el cambio en los parámetros de anatomía de segmento anterior luego de la aplicación de fluoresceína 0.17% y contrastarlo contra los cambios generados por la aplicación de un compuesto control.

Materiales y Métodos

Diseño del Estudio

Se trata de un estudio piloto, prospectivo, analítico, de intervención, con asignación aleatoria.

Aspectos Éticos

El presente estudio se llevó a cabo en cumplimiento con el protocolo escrito y definido del mismo, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y otros estatutos que reglamentan la investigación en pacientes humanos. Tanto el protocolo final del estudio como sus correspondientes anexos (incluyendo el consentimiento informado) fueron sometidos a evaluación por los comités administrativos pertinentes. A todos los sujetos se les solicitó autorización por escrito para su participación según un formulario estándar para **Consentimiento Informado**, el cual fue firmado por cada uno de los individuos ingresados al estudio y por el investigador principal. La confidencialidad de todos los datos ha sido resguardada celosamente, según la legislación vigente en materia de protección de datos.

El protocolo final de la investigación fue evaluado y aprobado por la Comisión de Investigación del IOBA según registro 04/2016 de 04 de Marzo de 2016. El formato Información al Paciente y Consentimiento Informado fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), según reposa en en el registro PI-16-361.

Selección de la Muestra

La totalidad de los sujetos de estudio fueron obtenidos entre los pacientes de la consulta del departamento de Cirugía Refractiva del IOBA, y entre el personal que trabaja en la misma institución. La participación en el estudio fue de forma completamente voluntaria, tras verificar los criterios de inclusión y exclusión, los cuales se detallan a continuación. Todos los sujetos firmaron copia del consentimiento informado aprobado por el CEIC.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con edad igual o superior a 18 años e igual o inferior a 40 años al momento de firmar el consentimiento informado.
- Pacientes que voluntariamente deseen participar en el estudio.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con cualquier tipo de trastorno neurológico o motriz que no permita una adecuada toma de las imágenes de tomografía corneal.
- Pacientes con presencia de leucomas corneales u otro tipo de opacidades oculares que no permitan una adecuada fijación de la mirada.

- Pacientes en quienes, por cualquier motivo, la agudeza visual corregida en al menos un ojo sea igual o inferior a 0.3.
- Pacientes con presencia de astigmatismos corneales iguales o superiores a -4.00 D en la evaluación inicial de tomografía corneal, según la SimK.
- Pacientes con antecedente de cirugía ocular de cualquier tipo en los últimos seis meses antes de la firma del consentimiento informado.

Asignación de la Intervención

A todos los sujetos les fue seleccionado, de forma aleatoria, uno de sus ojos para ser usado como el ojo de intervención, mientras que el contralateral era tomado como el de control. La selección aleatoria fue realizada previo al inicio del estudio mediante una tabla de números aleatorios simple generada con el programa estadístico QuickCalcs® de la casa GraphPad® (La Jolla, California, Estados Unidos), disponible en la página web <http://bit.ly/22dIM0S>. Los pacientes eran seleccionados dentro de la tabla de números aleatorios según su orden de ingreso al estudio.

Intervención

A los ojos asignados como Intervención se les instilaron 50 µL de una solución comercialmente disponible de fluoresceína 0.17% sin conservantes (Fluoreszein SE Thilo®; Alcon Pharma GmbH; Freiburg, Alemania). A los ojos asignados como control se les instiló un volumen igual de cloruro de sodio 0.9% (Suero Fisiológico Braun®; B. Braun; Melsungen, Alemania).

La instilación de ambos compuestos se realizó de forma controlada por medio de una micropipeta Proline Pipette 720050 (Sartorius Biohit Liquid Handling Oy; Helsinki, Finlandia) acoplada con puntas de micropipeta S63216 (Fisher Scientific; Madrid, España). Las puntas de micropipeta eran cambiadas después de cada instilación para eliminar el riesgo de mezcla de los compuestos entre sí, lo cual induciría sesgos importantes.

Luego de la aplicación de los compuestos, a cada paciente se le permitió el secado del exceso de líquido que existiera por fuera de la superficie ocular.

Medición de Parámetros Tomográficos

Para la medición de los parámetros tomográficos, se utilizó un equipo comercialmente disponible de tomografía corneal con doble cámara de Scheimpflug acoplado también a medición con anillos de Plácido (Galilei G4®; Ziemer Ophthalmic Systems AG; Port, Suiza). La toma de imágenes fue realizada según recomendaciones de la casa productora, tomando sólo en cuenta imágenes que cumplieran con la totalidad de los parámetros de calidad según protocolo interno del equipo de medición.

A todos los pacientes les fue realizada medición de parámetros tomográficos previa a la instilación de los compuestos de intervención y control, como ha sido expuesto en el

apartado anterior. Posteriormente, se realizó nuevamente medición de parámetros tomográficos con el mismo equipo transcurridos 1, 5, 20 y 40 minutos desde la instilación. En todos los casos se realizó primero la toma de imágenes del ojo derecho y luego del contralateral, independiente de cuál de los ojos hubiese sido asignado a la intervención y cuál fuese tenido como control. En los casos en que la imagen obtenida no cumpliera con todos los parámetros de calidad, se procedió a su repetición inmediata hasta que se obtuviese una imagen con resultados de buena calidad.

Para cada reporte de tomografía, se extrajeron las variables más importantes respecto a grosor corneal y anatomía del segmento anterior.

Variable	Siglas	Expresada En
Queratometría Simulada Promedio	SimK	Dioptrías
Astigmatismo de Queratometría Simulada	SimK – Astig	Dioptrías
Curvatura Axial Posterior Promedio	PAC	Dioptrías
Astigmatismo de Curvatura Axial Posterior	PAC – Astig	Dioptrías
Poder Corneal Total Promedio	TCP	Dioptrías
Astigmatismo de Poder Corneal Total	TCP – Astig	Dioptrías
Paquimetría en Punto Más Delgado	TCT	Micrómetros
Paquimetría Central	CCP	Micrómetros
Paquimetría en Zona Central	CenCT	Micrómetros
Paquimetría en Zona Intermedia	MidCT	Micrómetros
Paquimetría en Zona Periférica	PerCT	Micrómetros
Blanco a Blanco Temporal–Nasal	WTW	Milímetros
Volumen de Cámara Anterior	ACV	Microlitros
Profundidad de Cámara Anterior	AQD	Milímetros
Índice de Probabilidad de Queratocono	KPI	Porcentaje

Tabla 4. Parámetros tomográficos evaluados para la realización del presente estudio

Medición de Producción Lagrimal

Todos los pacientes fueron sometidos a medición de su producción lagrimal basal mediante prueba de Schimer tipo II al menos una hora después de la realización de la última tomografía. A todos los sujetos les fue instilada una gota de clorhidrato de tetracaína 0.1% y clorhidrato de oxibuprocaina 0.4% (Anestésico Doble Colircusí®; Alcon Cusí; Barcelona, España) en cada uno de sus ojos. Posteriormente, mediante el uso de una tirilla de papel de filtro especialmente diseñada para esta prueba, se midió la producción basal de lágrima durante un periodo de cinco minutos. Como variable para el estudio se tomó la distancia en milímetros del papel de filtro que hubiese sido humedecida por la lágrima del paciente, tal

como se realiza de forma estándar en esta prueba. Esta variable fue medida para ambos ojos, tanto el asignado a intervención como el asignado a control. Se consideró como "Schirmer bajo" todo ojo que mostrara un valor inferior a 10 mm en un periodo de cinco minutos.

Manejo de la Información

La totalidad de los datos fueron recolectados por el autor del presente trabajo. El listado de identificación de pacientes fue creado en un fichero de Numbers for Mac versión 3.5.3 (Apple Inc; Cupertino, California, Estados Unidos) y mantenido aparte de la base de datos con las variables del estudio. Las imágenes tomográficas corneales fueron exportadas en Formato de Documento Portátil (PDF, por sus siglas en inglés) para su evaluación.

Los datos relativos a las distintas variables del estudio fueron ingresados directamente a una base de datos ad hoc creada en el programa estadístico IBM® SPSS Statistics® versión 20.0 [International Business Machines Corp (IBM); New York, Estados Unidos]. Este mismo programa fue utilizado para realizar todos los análisis estadísticos de la información del estudio, como se detalla en el siguiente apartado.

Para proteger la integridad de los datos y minimizar la posibilidad de que una persona no autorizada pudiese tener acceso a los mismos, toda la información relativa al estudio se mantuvo de forma permanente en una carpeta encriptada bajo un algoritmo tipo Rijndael (AES-256) mediante el programa Concealer for Mac® (BeLight Software Ltd; Odessa, Ucrania).

Análisis Estadístico:

Para la descripción de todas las variables se usaron medidas de tendencia central y de dispersión. Debido al número reducido de sujetos en el estudio, el supuesto de distribución normal fue evaluado por medio de la *Prueba de Shapiro-Wilk*. Los parámetros medidos en los ojos de intervención y de control en cada momento de observación fueron evaluados mediante la prueba de *t-student* o la *Prueba de Rangos con Signo de Wilcoxon*, dependiendo de que las variables incluidas mostrasen o no distribución normal, respectivamente.

Adicionalmente, siguiendo las recomendaciones de Matthews y colaboradores,(9) se decidió realizar una medición del comportamiento general de cada variable a través del tiempo con el uso de *Medidas Resumen*. En este caso, la *Medida Resumen* de cada variable correspondió a su Área Bajo la Curva (AUC, por sus siglas en inglés) medida para cada uno de los pacientes de forma individual. Posteriormente, las diferencias en las AUC de cada variable tanto para grupo intervención como control fueron evaluadas con la prueba de *t-student* o la *Prueba de Rangos con Signo de Wilcoxon*, dependiendo de la distribución normal o no normal de las mismas, respectivamente.

Para todas las pruebas se tomó como estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.

Resultados

Parámetros Demográficos de la Muestra Estudiada:

En total, se incluyeron 36 ojos pertenecientes a 18 voluntarios sanos ocularmente. Once (61.1%) de los sujetos evaluados eran de sexo femenino, con una edad promedio de 27.8 ± 5.3 mostrando un rango entre 20 y 39 años y una distribución normal ($p = 0.150$).

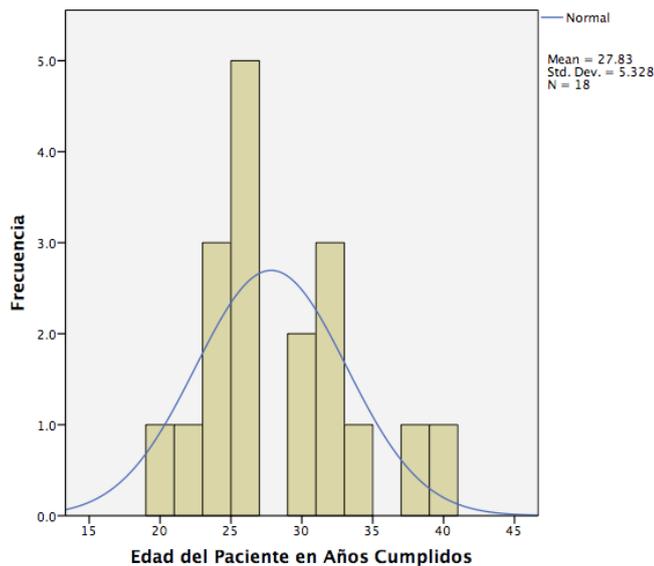


Figura 8. Histograma que especifica la distribución de las edades de los voluntarios incluidos en el estudio.

Con respecto a su historial ocular previo, 3 (16.7%) de los sujetos tenían antecedente de una cirugía queratorrefractiva láser previa: 2 (11.1%) de los pacientes habían sido sometidos a ablación avanzada de superficie (ASA, por sus siglas en inglés) en perfil miope, mientras que 1 (5.6%) tenía antecedente de una queratomileusis in situ asistida con láser (LASIK, por sus siglas en inglés). No hubo casos de pacientes con antecedente conocido de otras alteraciones o cirugías oculares de ningún tipo. Al momento de la evaluación, 6 (33.3%) sujetos usaban colirios lubricantes de forma regular; 3 (16.7%) usaban Hialuronato de Sodio 0.15% (Hyabak®; Laboratorios Thea; Barcelona, España), 2 (11.1%) usaban Trehalosa 3% / Ácido Hialurónico 0.15% (Thealoz Duo®; Laboratorios Thea; Barcelona, España) mientras que el restante (5.5%) usaba Carmelosa Sódica 0.5% (Vicofresh® 0.5%; Allergan; Madrid, España). Ningún paciente se encontraba usando algún otro tipo de compuesto farmacológico ocular al momento de la realización del estudio.

Al test de Schirmer II, 3 (16.7%) personas mostraban un valor de producción lagrimal por debajo de lo normal (<10 mm en 5 minutos) al momento de la realización del estudio.

Estado Previo a la Intervención:

En 10 (55.6%) pacientes, el ojo asignado a la intervención fue el derecho. El valor promedio al test de Schirmer fue de 19.0 ± 7.8 en los ojos asignados a intervención, mientras que fue de 18.9 ± 7.9 en los ojos control; una diferencia que fue estadísticamente no significativa.

Previo a la aplicación de los compuestos, la CCT fue $565.7 \pm 41.4 \mu\text{m}$ y $568.28 \pm 35.5 \mu\text{m}$ para los ojos de intervención y control, respectivamente. El valor de TCT fue $562.6 \pm 41.4 \mu\text{m}$ y $564.8 \pm 34.9 \mu\text{m}$ para los ojos intervención y control, respectivamente. Previo a la aplicación de la fluoresceína, ninguno de los parámetros de paquimetría ni anatomía de segmento anterior fueron diferentes entre los ojos asignados a intervención y los asignados a control ($p > 0.05$ en todas las variables).

Parámetro	Intervención (n=18)	Control (n=18)	Valor p
Queratometría Simulada (D) (SD)	42.9 (1.7)	43.0 (1.6)	0.837
Astigmatismo Queratometría Simulada (D) (SD)	0.7 (0.3)	0.9 (0.6)	0.170 [†]
Queratometría Cara Posterior (D) (SD)	-6.2 (0.3)	-6.2 (0.2)	0.602
Astigmatismo Cara Posterior (D) (SD)	0.3 (0.1)	0.4 (0.2)	0.171 [†]
Total Corneal Power (D) (SD)	42.0 (1.9)	42.1 (1.8)	0.619
Astigmatismo Total Corneal Power (D) (SD)	0.5 (0.3)	0.7 (0.5)	0.122 [†]
Paquimetría en el Ápex (μm) (SD)	565.7 (41.4)	568.2 (35.5)	0.508
Paquimetría Más Delgada (μm) (SD)	562.6 (41.4)	564.8 (34.9)	0.450
Paquimetría Área Central (μm) (SD)	573.6 (39.8)	575.4 (34.4)	0.554
Paquimetría Área Intermedia (μm) (SD)	615.3 (32.9)	615.4 (29.3)	0.879 [†]
Paquimetría Área Periférica (μm) (SD)	684.4 (30.4)	683.3 (26.2)	0.552 [†]
Blanco a Blanco (mm) (SD)	11.9 (0.3)	11.9 (0.3)	0.560
Volumen de Cámara Anterior (μL) (SD)	146.2 (32.2)	144.1 (37.6)	0.490
Profundidad de Cámara Anterior (mm) (SD)	3.1 (0.5)	3.1 (0.4)	0.787
Índice de Probabilidad de Queratocono (SD)	4.1 (6.1)	5.1 (5.6)	0.565

Tabla 5. Valores tomográficos basales tanto de ojos asignados a intervención como a control. D = Dioptría. SD = Desviación Estándar. † = Valor obtenido por prueba No Paramétrica.

Un Minuto de Observación

A la totalidad de pacientes ($n = 36$ ojos) les fueron tomadas medidas tomográficas corneales un minuto luego de la instilación de los compuestos farmacológicos. Al evaluar los resultados arrojados tras este periodo, se observa una gran dispersión de los datos queratométricos de cara posterior corneal, de paquimetría, y de anatomía de segmento anterior, manifestado por un aumento marcado en la desviación estándar de estos valores. Se encontró que, al minuto de observación, la medida de ACV arrojada por el equipo para el ojo intervención era significativamente superior a la del ojo control ($p = 0.012$). Las diferencias en el resto de las variables no alcanzaron significación estadística.

Parámetro	Intervención (n=18)	Control (n=18)	Valor p
Queratometría Simulada (D) (SD)	43.1 (1.6)	43.0 (1.6)	0.207
Astigmatismo Queratometría Simulada (D) (SD)	0.7 (0.4)	0.8 (0.5)	0.332 [†]
Queratometría Cara Posterior (D) (SD)	-5.9 (0.5)	-6.2 (0.2)	0.214 [†]
Astigmatismo Cara Posterior (D) (SD)	1.2 (1.6)	0.3 (0.1)	0.267 [†]
Total Corneal Power (D) (SD)	42.4 (1.8)	42.1 (1.9)	0.098 [†]
Astigmatismo Total Corneal Power (D) (SD)	1.4 (1.7)	0.7 (0.5)	0.795 [†]
Paquimetría en el Ápex (μm) (SD)	544.3 (109.9)	565.7 (37.8)	0.349 [†]
Paquimetría Más Delgada (μm) (SD)	496.6 (189.9)	562.8 (37.5)	0.653 [†]
Paquimetría Área Central (μm) (SD)	549.94 (112.7)	573.8 (36.5)	0.500 [†]
Paquimetría Área Intermedia (μm) (SD)	583.3 (122.8)	615.22 (31.3)	0.647 [†]
Paquimetría Área Periférica (μm) (SD)	643.1 (134.4)	684.4 (26.2)	0.983 [†]
Blanco a Blanco (mm) (SD)	11.9 (0.4)	11.9 (0.3)	0.818
Volumen de Cámara Anterior (μL) (SD)	144.8 (33.5)	134.7 (27.9)	0.021**
Profundidad de Cámara Anterior (mm) (SD)	3.1 (0.4)	3.1 (0.4)	0.619 [†]
Índice de Probabilidad de Queratocono (SD)	3.1 (4.1)	4.5 (5.7)	0.202

Tabla 6. Valores tomográficos tanto de ojos asignados a intervención como a control tras un minuto de observación. D = Dioptría. SD = Desviación Estándar. [†] = Valor obtenido por prueba No Paramétrica. * = Diferencia estadísticamente significativa.

Cinco Minutos de Observación:

A la totalidad de pacientes (n = 36 ojos) les fueron tomadas medidas tomográficas corneales cinco minutos luego de la instilación de los compuestos farmacológicos. Al evaluar los parámetros obtenidos durante este periodo, se observa una tendencia a la normalización de la dispersión de la mayoría de los datos (manifestado por una disminución en las desviaciones estándar en todas las variables). Se determinó que el valor de MidCT arrojado por el equipo para el ojo intervención era $5.6 \pm 1.8 \mu\text{m}$ superior al medido en el ojo control (p = 0.023). Las diferencias en el resto de las variables no alcanzaron significación estadística.

Parámetro	Intervención (n=18)	Control (n=18)	Valor p
Queratometría Simulada (D) (SD)	43.1 (1.7)	43.0 (1.7)	0.907
Astigmatismo Queratometría Simulada (D) (SD)	0.8 (0.4)	0.6 (0.3)	0.101
Queratometría Cara Posterior (D) (SD)	-6.2 (0.2)	-6.2 (0.2)	0.978
Astigmatismo Cara Posterior (D) (SD)	0.4 (0.7)	0.3 (0.1)	0.619 [†]
Total Corneal Power (D) (SD)	42.2 (2.0)	42.2 (1.9)	0.500 [†]
Astigmatismo Total Corneal Power (D) (SD)	0.7 (0.6)	0.8 (0.9)	0.528
Paquimetría en el Ápex (μm) (SD)	573.2 (42.3)	567.9 (34.0)	0.301
Paquimetría Más Delgada (μm) (SD)	557.8 (69.2)	565.0 (33.9)	0.620
Paquimetría Área Central (μm) (SD)	581.1 (41.8)	575.5 (33.0)	0.263
Paquimetría Área Intermedia (μm) (SD)	620.7 (38.3)	615.1 (28.8)	0.023^{†*}
Paquimetría Área Periférica (μm) (SD)	687.1 (31.0)	682.4 (25.3)	0.085 [†]
Blanco a Blanco (mm) (SD)	11.9 (0.3)	12.0 (0.3)	0.403
Volumen de Cámara Anterior (μL) (SD)	134.0 (33.0)	134.2 (29.7)	0.165
Profundidad de Cámara Anterior (mm) (SD)	3.1 (0.4)	3.1 (0.5)	0.641
Índice de Probabilidad de Queratocono (SD)	3.4 (4.2)	5.1 (5.1)	0.087 [†]

Tabla 7. Valores tomográficos tanto de ojos asignados a intervención como a control tras cinco minutos de observación. D = Dioptría. SD = Desviación Estándar. [†] = Valor obtenido por prueba No Paramétrica. * = Diferencia estadísticamente significativa.

Veinte y Cuarenta Minutos de Observación:

A la totalidad de pacientes (n = 36 ojos) les fueron tomadas medidas tomográficas corneales veinte y cuarenta minutos luego de la instilación de los compuestos farmacológicos. No se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las variables estudiadas en ninguno de los dos momentos de observación.

Análisis Global:

Adicionalmente a lo anterior, y de acuerdo a las recomendaciones de Matthews y colaboradores,(9) se llevó a cabo un análisis de los cambios globales de cada variable y grupo a través del tiempo por medio del uso de *Medidas Resumen*.

Se evaluaron las AUC de cada una de las variables estudiadas, encontrando que en los ojos del grupo intervención se reportaban valores significativamente mayores de ACV cuando se comparaban con los valores del grupo control. Las diferencias en el resto de las variables no alcanzaron significación estadística.

Parámetro	Intervención (n=18)	Control (n=18)	Valor p
Queratometría Simulada (SD)	172.2 (6.6)	172.1 (6.5)	0.861
Astigmatismo Queratometría Simulada (SD)	3.0 (1.4)	3.1 (1.4)	0.808
Queratometría Cara Posterior (SD)	-24.5 (0.9)	-24.7 (0.7)	0.267 [†]
Astigmatismo Cara Posterior (SD)	2.3 (2.0)	1.4 (1.3)	0.327 [†]
Total Corneal Power (SD)	168.9 (7.6)	168.6 (6.6)	0.431
Astigmatismo Total Corneal Power (SD)	3.5 (1.9)	2.7 (1.4)	0.463 [†]
Paquimetría en el Ápex (SD)	2256.9 (198.0)	2275.2 (145.7)	0.465
Paquimetría Más Delgada (SD)	2186.4 (293.8)	2255.7 (145.0)	0.190
Paquimetría Área Central (SD)	2285.7 (197.3)	2299.6 (141.7)	0.583
Paquimetría Área Intermedia (SD)	2436.8 (188.3)	2460.6 (120.2)	0.616 [†]
Paquimetría Área Periférica (SD)	2699.9 (176.0)	2735.7 (107.2)	0.931 [†]
Blanco a Blanco (SD)	47.8 (1.2)	47.9 (1.0)	0.822
Volumen de Cámara Anterior (SD)	569.1 (100.6)	544.4 (95.4)	0.028*
Profundidad de Cámara Anterior (SD)	12.2 (1.7)	12.2 (1.6)	0.911
Índice de Probabilidad de Queratocono (SD)	13.2 (12.3)	19.0 (19.7)	0.173

Tabla 8. Valores de Área Bajo la Curva (AUC, por sus siglas en inglés) de las distintas variables estudiadas, tanto para el grupo intervención como para el grupo control. D = Dioptría. SD = Desviación Estándar. [†] = Valor obtenido por prueba No Paramétrica. * = Diferencia estadísticamente significativa.

Relación con Producción Lagrimal:

No se encontró que el valor de producción lagrimal basal estuviese relacionado con el AUC de ninguna de las variables estudiadas (todas $p > 0.05$, relación de Pearson comparando valor de Schirmer II con AUC de cada una de las variables).

Discusión:

Generalidades:

La paquimetría es un parámetro de extrema importancia para el cirujano refractivo.(5) Como ya se ha mencionado en apartados anteriores, la medición fiable del grosor cornea es trascendental para el adecuado enfoque prequirúrgico del paciente que va a ser llevado a Cirugía Refractiva (incluyendo el implante de segmentos de anillos y la aplicación de Láser Excimer), además que tiene importancia para la interpretación de los valores de presión intraocular y para manejar adecuados perfiles de seguridad en el Entrecruzamiento de Colágeno Corneal (*Crosslinking*). Los parámetros de anatomía de segmento anterior no son menos importantes, especialmente por su utilidad para la planeación de intervenciones quirúrgicas intraoculares, principalmente cuando se considera el implante de una lente intraocular fáquica.

El presente estudio pilotó fue diseñado para arrojar luz acerca de si la fluoresceína, un fluoróforo muy usado en la consulta Oftalmológica diaria, podía inducir errores en la medición de parámetros tomográficos obtenidos con un equipo que combina una doble cámara de Scheimpflug y un sistema de Discos de Plácido.

Estudios Previos Sobre el Tema:

A la fecha, sólo existen dos artículos publicados que hayan evaluado el efecto de la presencia de fluoresceína en la película lagrimal sobre valores tomográficos tomados con cámara de Scheimpflug.(8, 10)

En un artículo publicado en 2012, Hirnschall y colaboradores(8) tomaron un total de 15 voluntarios Británicos, y sometieron uno de sus ojos a la instilación de una mezcla comercialmente disponible de fluoresceína 0.25% e hidrocloreuro de proximetacaína 0.5% (Minims®; Chauvin; Aubenas, Francia). Se tomaron medidas seriadas con un equipo OCULUS Pentacam previo a la instilación, y 1, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos luego de la misma. Estos autores encontraron que tras la aplicación de fluoresceína ocurría un aumento artefactual en el valor medido de CCT de $46.6 \pm 11.4 \mu\text{m}$. En 10 (66.7%) de los ojos incluidos en este grupo, aún se notaba el efecto de la fluoresceína tras 40 minutos de la instilación de la misma. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el valor de Schirmer II y los cambios en la CCT.

En este mismo estudio, los autores evaluaron el efecto de hacer un lavado activo de la fluoresceína. Para esto, usaron el ojo contralateral del paciente, al cual le instilaron una gota de la misma mezcla de fluoresceína e hidrocloreuro de proximetacaína, y luego realizaron un lavado de la misma con 2 mL de solución salina balanceada. En este grupo, los autores encontraron que el lavar activamente la fluoresceína disminuía en cerca de 50% el efecto artefactual sobre las mediciones de CCT.

		CCT Pentacam (μm) (SD)	CCT PCI (μm) (SD)
Ojo Sin Lavado (n = 15)	Basal	539.1 (32.2)	519.0 (33.1)
	1 minuto	585.7 (29.7)	520.6 (33.2)
	5 minutos	570.1 (31.6)	519.7 (33.0)
	10 minutos	560.8 (35.0)	519.8 (32.8)
	20 minutos	550.1 (33.4)	520.0 (32.7)
	40 minutos	545.0 (33.8)	523.2 (38.7)
	Ojo Con Lavado (n = 15)	Basal	536.5 (34.7)
1 minuto (sin lavar)		586.5 (44.3)	521.7 (33.8)
Luego del lavado		561.7 (39.5)	520.7 (34.0)

Tabla 9. Valores de queratometría en el ápex antes y después de la aplicación de fluoresceína e hidroxiclورو de proximetacaína, según mediciones con OCULUS Pentacam®. Explicación en el texto. CCT = Paquimetría en el Ápex. PCI = Interferometría de Coherencia Parcial. SD = Desviación Estándar. Adaptado de Hirschschall y colaboradores.(8)

Sin embargo, y a pesar de sus interesantes conclusiones, existen algunos puntos importantes del diseño de este estudio(8) que merecen mención. Primero, llama la atención que no se haya utilizado un grupo control como tal, en el cual no hubiese exposición del ojo al compuesto estudiado (fluoresceína). En este aspecto, el haber instilado fluoresceína en ambos ojos (aunque el segundo ojo haya tenido un lavado activo) induce cierta tendencia al sesgo, ya que no puede decirse con absoluta certeza que los cambios encontrados en los valores de CCT se deban exclusivamente a la presencia del fluoróforo y no a otro elemento como la instilación reciente de un colirio cualquiera. La instilación de un colirio puede inducir un aumento transitorio del grosor de la película lagrimal,(11, 12) por lo que este elemento no puede ser simplemente obviado en el diseño del estudio. Este factor sólo puede ser descartado por medio de un diseño con un control adecuado en el cual el colirio instilado en uno de los ojos no contenga el fluoróforo en cuestión. Además, de preferencia, el colirio de control debería ser solución salina, ya que se ha demostrado mediante medición con tomografía de coherencia óptica que la instilación de este compuesto no genera aumento estadísticamente significativo en el grosor de la película lagrimal.(11)

Adicionalmente, debe mencionarse que en el citado estudio(8) se realizó la instilación de un colirio con dos compuestos específicos: fluoresceína e hidroxiclورو de proximetacaína. Debido a esto, no puede afirmarse con certeza que los cambios observados en la CCT sean debidos necesariamente al fluoróforo y no al anestésico tópico usado de forma concomitante en el colirio. Esto es válido especialmente teniendo en cuenta el hallazgo por parte de varios autores de que los anestésicos tópicos pueden inducir cambios y variaciones transitorios (unos 80 segundos en promedio) en el grosor corneal.(13, 14) Aunque estos cambios en la

paquimetría tienden a ser clínicamente poco relevantes (entre 7.7 y 8.6 μm),(14) no se puede despreciar su efecto de confusión a la hora de realizar mediciones con una resolución tan fina como la que brinda un tomógrafo corneal. Sin embargo, aún hay algo de controversia ya que no todos los autores han encontrado cambios paquimétricos significativos con la instilación de anestésicos tópicos.(15) En este aspecto, lo ideal sería utilizar como intervención un colirio de fluoresceína sin anestésico, para disminuir la posibilidad de confusión; de preferencia, también sin preservantes.

En el estudio(8) tampoco se especifica un volumen específico de colirio instilado y sólo se menciona como "una gota". Teniendo en cuenta que normalmente se considera que una "gota" puede contener entre 30 y 50 μL , esta falta de exactitud en la especificación de la intervención puede brindar problemas para la reproducción del estudio en otras situaciones más controladas.

Recientemente (febrero 2016) ha sido publicado un artículo por Briggs y Bin-Moammar(10) en el cual se evaluó nuevamente el efecto de la instilación de fluoresceína sobre la CCT medida por un equipo OCULUS Pentacam. En este estudio, a diferencia del artículo de Hirnschall(8), los autores utilizaron como intervención una gota de fluoresceína 2% sin conservantes y una gota de cloruro de sodio 0.9% como control. Estos autores reportaron que la CCT mostraba un aumento significativo ($37.0 \pm 34.0 \mu\text{m}$) un minuto luego de la intervención. Este efecto disminuía de forma gradual hasta recuperar valores basales tras 20 a 40 minutos luego de la instilación. En este sentido, las conclusiones de ambos estudios(8, 10) son ampliamente similares, y apuntan hacia un aumento significativo en los valores medidos de CCT pocos minutos luego de la instilación de fluoresceína; efecto que se pierde lentamente con el paso del tiempo, probablemente por eliminación de la fluoresceína de la película lagrimal por evaporación y por excreción por la vía lagrimal.

Al evaluar los estudios previos, debe mencionarse que hasta ahora sólo se ha reportado el efecto de la presencia de fluoresceína sobre mediciones de CCT arrojadas con OCULUS Pentacam®. Resulta necesario el estudio de las demás variables queratométricas, paquimétricas y de anatomía de segmento anterior arrojadas por los equipos de tomografía corneal. Lo anterior ya que existen elementos (como la TCT) que podrían considerarse igualmente importantes clínicamente que la misma CCT, y no puede asumirse que todas las demás variables seguirán el mismo comportamiento frente a la instilación de la fluoresceína que lo observable en un sólo parámetro paquimétrico. Adicionalmente, la medición de parámetros anatómicos de segmento anterior requieren la evaluación de otras estructuras que no son directamente las mismas usadas para estimar la paquimetría, por lo que los resultados reportados en la CCT no significan que existirá un comportamiento similar en otros elementos importantes, como la AQD. Finalmente, los datos arrojados por el sistema OCULUS Pentacam® no puede esperarse sean comparables a los del sistema Galilei®, por cuanto ambos equipos tienen construcciones esencialmente diferentes. Hasta la fecha, el

efecto de la presencia de fluoresceína en la película lagrimal sobre mediciones tomográficas tomadas con el sistema Galilei® eran desconocidas.

Diseño del Estudio Actual:

Para el diseño de la presente prueba piloto se han tenido en cuenta elementos importantes: se ha utilizado como intervención un colirio comercialmente disponible de fluoresceína sin anestésico y sin conservantes, para disminuir el riesgo de inducir cambios transitorios en la paquimetría por causa de otros elementos no relacionados con el fluoróforo como tal.(11, 12) Adicionalmente, el control utilizado para el ojo contralateral ha sido cloruro de sodio 0.9%, el cual se ha demostrado que no genera cambios estadísticamente significativos en el grosor de la película lagrimal, por lo que la posibilidad de inducir cambios tomográficos por este factor es mínimo.(11)

En cuanto a variables, se han incluido todos los parámetros paquimétricos y de anatomía de segmento anterior arrojados por el equipo. Se ha hecho énfasis en las variables con mayor importancia clínica, como son la CCT, TCT, WTW y AQD. Se han incluido también valores queratométricos de cara anterior y posterior, por ser de gran importancia clínica para el cálculo de lentes intraoculares, y para seguimiento de patologías como por ejemplo las ectasias corneales.

Fluoresceína en la Película Lagrimal:

Ya Hirschall y colaboradores(8) habían descrito que la presencia de fluoresceína en la película lagrimal podía evidenciarse por un aumento claro en la imagen densitométrica a ese nivel. Este efecto fue reportado por primera vez por Zhuang y colaboradores(16) en 2010, cuando propusieron que la instilación de fluoresceína podría ser un método para medir el grosor de la película lagrimal con OCULUS Pentacam®, aunque este método no gozó de ningún otro estudio que lo validara.

Al evaluar los gráficos densitométricos basales de los pacientes incluidos en la presente prueba piloto, se insinúa la presencia y localización de la película lagrimal sobre la superficie anterior de la córnea. Un minuto luego de la instilación, se observa un aumento subjetivo marcado en la densitometría y en la visibilidad de la película lagrimal. Este efecto va disminuyendo lentamente hasta que tras 20 minutos las gráficas densitométricas vuelven a parámetros basales. Se trata de una interesante medida subjetiva que permite observar el efecto que tiene la fluoresceína sobre la interpretación de los datos por parte del equipo.

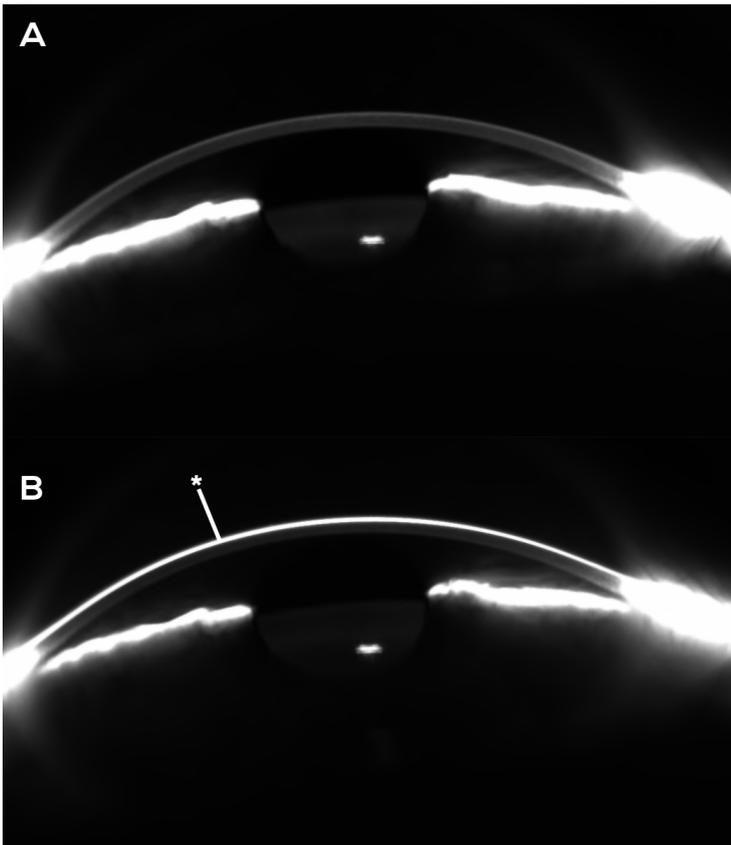


Figura 9. Representación densitométrica de las distintas estructuras del segmento anterior. Nótese cómo en el estado previo a la instilación de fluoresceína (A) se insinúa la presencia de la película lagrimal; a la vez que esta estructura se ve ampliamente reforzada un minuto luego de la instilación del fluoróforo (B). El asterisco señala la película lagrimal claramente visible.
Imagen propia.

Comportamiento de las Variables Estudiadas:

Al evaluar el comportamiento de las variables estudiadas, resulta evidente que muy pocas de ellas han alcanzado una verdadera significancia estadística como tal: ACV en el análisis global con *Medidas Resumen*, ACV al minuto de la instilación y MidCT a los cinco minutos de la instilación. Las variables que alcanzaron significancia estadística tienen poco valor de importancia clínica en sí mismas. Aunque algunas variables mostraron una tendencia hacia una diferencia, no alcanzaron un valor de significación estadística propiamente dicho.

Sin embargo, al observar detenidamente los datos resulta razonable suponer que, al menos en parte, este comportamiento estadístico puede deberse a la gran dispersión de que sufrieron la mayoría de los datos en los ojos que recibieron fluoresceína tras uno y cinco minutos de intervención. Como un ejemplo, vale la pena revisar los datos de tendencia central y de dispersión de la TCT durante los distintos momentos de observación del estudio.

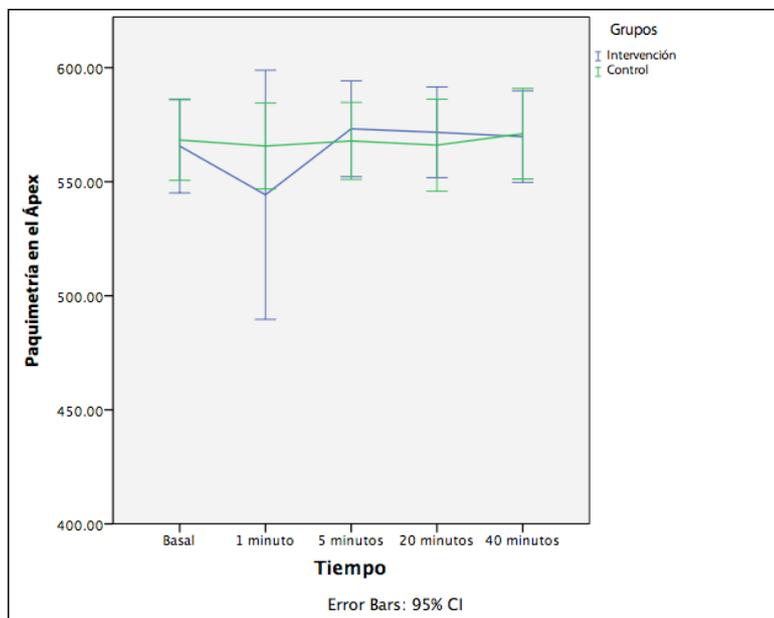
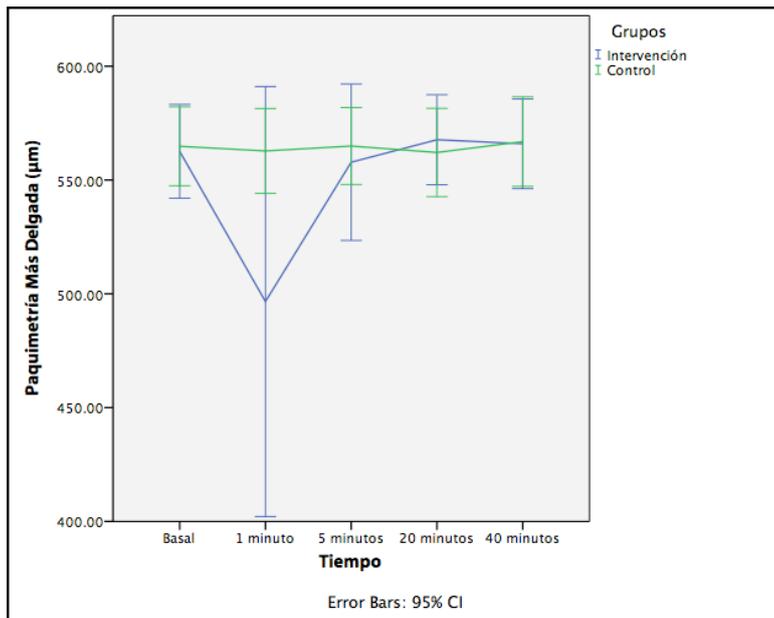


Figura 10. Comportamiento en el tiempo de los parámetros de paquimetría más delgada y paquimetría en el ápex, junto con sus respectivas barras de error. Nótese la dispersión de los datos en el grupo Intervención, principalmente al uno y cinco minutos luego de la instilación.

Evidentemente, esta marcada dispersión de los datos, asociada a una muestra relativamente baja (por el hecho de ser una prueba piloto) no brindaron la posibilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas por los métodos estadísticos utilizados. Sin embargo, al observar las gráficas sí parecería insinuarse que existe un cambio en los parámetros evaluados luego de la aplicación de fluoresceína, aunque el tamaño muestra del presente estudio es insuficiente para demostrarlo.

Esta dispersión de los datos se explica por el hecho de que luego de la intervención, en un número no despreciable de pacientes, los datos arrojados para algunas variables se mostraron caóticos, y con una gran variabilidad en cuanto a aumento o disminución de sus valores. En donde se mostró una mayor variabilidad y azar fue en la evaluación de la cara posterior de la córnea, lo cual afectó de forma secundaria los valores que dependen de los resultados de esta. En la mayoría de los pacientes se demostró un artefacto con una

morfología lineal horizontal que atravesaba toda la córnea evaluada. Lo anterior sería compatible con una mayor concentración de fluoresceína en el menisco lagrimal sobre el borde del párpado inferior. En la mayoría de los pacientes, esta morfología artefactual desapareció a los cinco minutos de observación, probablemente por una homogenización de la concentración de fluoresceína sobre toda la extensión de la película lagrimal. En ese momento, la morfología de la cara posterior de la córnea volvía a ser la habitual.

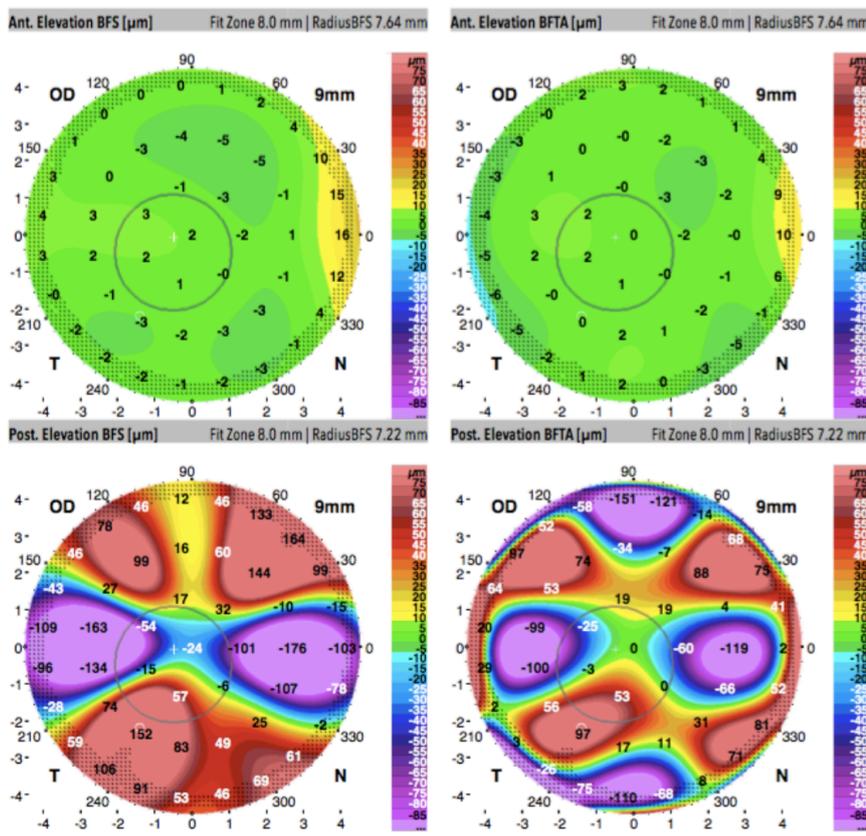


Figura 11. Representación de las elevaciones de la cara anterior y posterior de la córnea en uno de los pacientes del estudio, un minuto luego de la instilación de fluoresceína. Nótese la morfología artefactual lineal horizontal que se observa en las representaciones de la cara posterior, mientras que la cara anterior permanece normal. Todas las proyecciones corresponden a un paciente un minuto después de la instilación de fluoresceína. BFS = Esfera Mejor Adaptada. BFTA = Superficie Asférica Mejor Adaptada. Imagen propia.

Los equipos tomográficos usan los datos arrojados por la cara posterior de la córnea para estimar indirectamente otros valores de importancia clínica. Por ejemplo, la paquimetría corneal es una variable que depende de las elevaciones y la separación tanto en la cara anterior como posterior de la córnea. Al provocarse unos cambios artefactuales en la cara posterior de la córnea, se genera igualmente un cambio importante en la fiabilidad de las mediciones derivadas, como por ejemplo en los valores de grosor corneal. Lo mismo sucede con los parámetros de anatomía de segmento anterior que dependen en parte de la morfología de la cara posterior de la córnea, como es el caso del ACV.

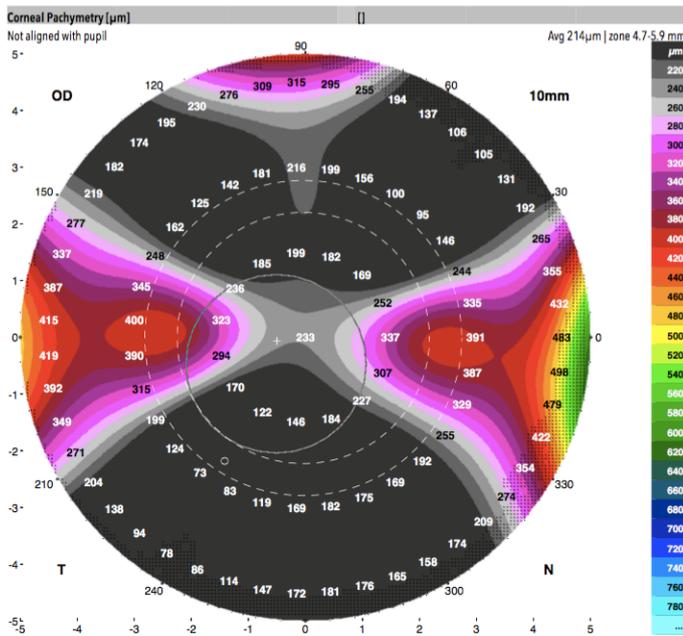


Figura 12. Representación de las medidas de paquimetría en el mismo sujeto de la figura previa. Nótese la morfología artefactual lineal horizontal y la marcada alteración en los valores arrojados por el equipo.

Hipótesis Personal Sobre las Diferencias Entre OCULUS Pentacam® y Galilei®:

Resulta interesante que en ningún momento del estudio se hayan producido cambios detectables en la morfología y los valores de la cara anterior de la córnea. En este aspecto, resulta importante recordar que el Galilei G4® es un equipo que integra una doble cámara de Scheimpflug con un sistema de Discos de Plácido. Los valores de la cara posterior dependen exclusivamente del desempeño de las cámaras de Scheimpflug, los cuales claramente se ven alterados por la presencia de fluoresceína en la película lagrimal.(8, 10) Por otro lado, los datos de la cara anterior son obtenidos principalmente por el sistema de Discos de Plácido, que se basa esencialmente en la homogeneidad y simetría de los mismos. Es de asumir que, en vista que la fluoresceína líquida se integra en la película lagrimal, no se produzcan cambios focales de elevación que puedan alterar los parámetros arrojados por los Discos de Plácido por lo que la intervención no provocará artefactos en la cara anterior evaluada por el sistema Galilei®. En cambio, al modificar la retrodispersión de las estructuras corneales, generará errores en todas las mediciones que dependan de Cámara de Scheimpflug. De allí se origina esta marcada dualidad entre las medidas de las caras anterior y posterior de la córnea según mediciones con Galilei G4®.

También debe tomarse en cuenta que el Galilei® cuenta en su construcción con dos cámaras de Scheimpflug, lo cual podría ayudar a cancelar errores de paralelaje, brindando una mejor evaluación de la cara anterior a pesar de las concentraciones focales de fluoresceína en distintos segmentos de la película lagrimal. Esta diferencia en construcción podría explicar que, aun en casos normales, los resultados obtenidos por el sistema Galilei® no son intercambiables con los arrojados por el OCULUS Pentacam® ni el Sirius®.(17) Adicionalmente, se ha demostrado que el Galilei® brinda una mejor precisión en parámetros

paquimétricos cuando se compara contra sistemas que cuentan con una sola cámara de Scheimpflug.(18)

Este análisis explicaría por qué la tendencia en la CCT tras la aplicación de fluoresceína obtenida en el presente estudio (con sistema Galilei G4®) es completamente diferente a la reportada por otros autores que utilizaron el sistema OCULUS Pentacam®.(8, 10) Este último equipo no posee un sistema de Discos de Plácido integrado, por lo que la totalidad de los datos, tanto de cara anterior como posterior de la córnea) se derivan de las mediciones obtenidas por una Cámara de Scheimpflug. Al modificarse la retrodispersión de las estructuras (por la presencia de fluoresceína), el equipo obtiene medidas erróneas de ambas caras, por lo que el resultado final es un aumento aparente del CCT de entre 37 y 46 μm . En cambio, en el Galilei® la única cara que es medida de forma errónea es la posterior (ya que es la única que depende enteramente de la Cámara de Scheimpflug) mientras que la anterior no se ve afectada de forma significativa, al basarse principalmente en Discos de Plácido. Adicionalmente, es probable que los datos de Cámara de Scheimpflug de cámara anterior obtenidos por el Galilei® se vean menos alterados por contar con una doble cámara que podría corregir errores focales de paralelismo. Esta dualidad generaría en el equipo la falsa impresión de un "acercamiento" de la cara posterior a una anterior que permanece estática, lo cual disminuye el grosor corneal percibido por el sistema. Por este motivo se explicaría que en el OCULUS Pentacam® la presencia de fluoresceína en la película lagrimal genere un aumento en la CCT medida, mientras que en el Galilei G4® parece haber una tendencia hacia la disminución de este valor.

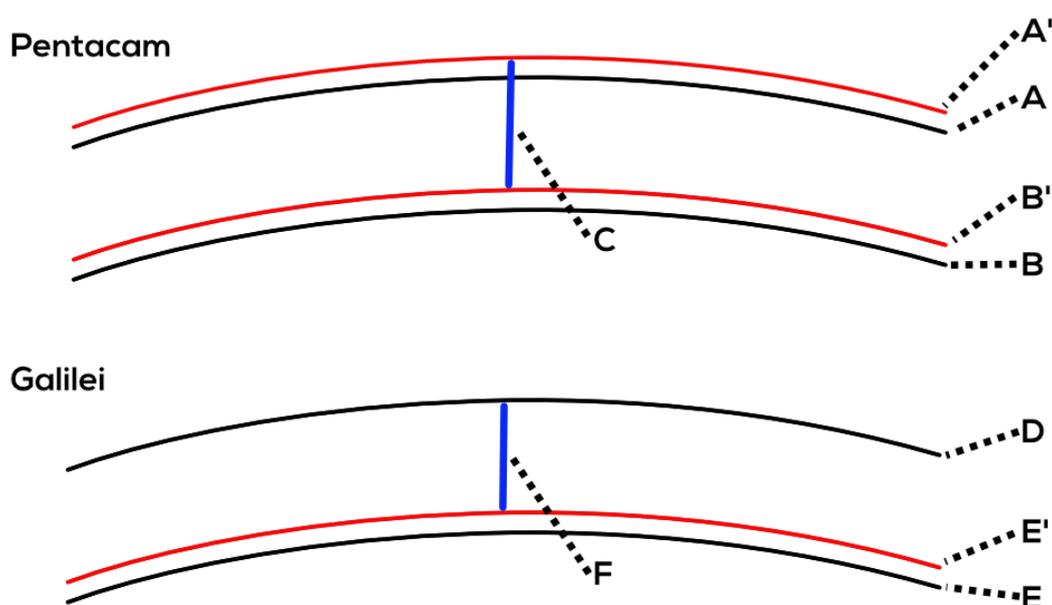


Figura 13. Representación esquemática de los errores de medición inducidos por la presencia de fluoresceína sobre la película lagrimal en equipos OCULUS Pentacam® y Galilei®. En línea negra se representa lo que sería la posición real de la córnea, y en rojo lo que sería la posición percibida por el equipo. Nótese cómo la paquimetría medida con el Galilei es menor por cuanto la única cara que se mide con error es la posterior. A y

A' = Cara anterior real y percibida por Pentacam, respectivamente. B y B' = Cara posterior real y percibida por Pentacam, respectivamente. C = Paquimetría medida por Pentacam. D = Cara anterior real por Galilei. E y E' = Cara posterior real y percibida por Galilei, respectivamente. F = Paquimetría medida por Galilei. Imagen propia.

Resulta interesante, igualmente, considerar el hecho de que ninguno de los artículos que ha evaluado este fenómeno por medio del equipo OCULUS Pentacam® ha manifestado la aparición de una dispersión marcada de los datos medidos. Por el contrario, se ha encontrado un cambio relativamente constante, con una dispersión dentro de lo esperable. Tampoco ha sido reportado por ninguno de los autores la presencia de una morfología anómala claramente alterada como la que se presenta en el presente estudio. Aunque no fuese el objetivo del estudio, evidenciar estos cambios morfológicos falsos tan marcados probablemente hubieran provocado su mención y revisión por parte de los autores. Sin embargo, en los parámetros paquimétricos arrojados por el Galilei® en el presente estudio, la dispersión y los valores extremos de los datos son aparentes, encontrándose por ejemplo, un paciente cuya TCT reportada por el equipo era de 19 μm .

Es posible que el motivo para la dispersión de los datos en el Galilei® se encuentre también en la forma diferencial que tienen ambos equipos para medir los parámetros de la cara anterior corneal.

Como se ha evidenciado en figuras anteriores, parecería que la sola presencia de fluoresceína en la película lagrimal podría alterar los valores de tomografía corneal medidos por sistema de Scheimpflug. El hecho que los cambios reviertan progresivamente con el tiempo demuestran lo que sería esperable, y es que el grado de modificación en la retrodispersión varía en función de la concentración de fluoresceína en la película lagrimal. Pero resulta también muy factible que, inicialmente en el periodo luego de la instilación de la fluoresceína (principalmente en el primer minuto de observación), su distribución relativa no sea igual en toda la superficie ocular. Es probable que, inicialmente, haya una mayor concentración de fluoresceína a expensas del menisco lagrimal en contacto con el borde del párpado inferior. Esto explicaría la morfología lineal horizontal previamente explicada.

De esta forma, parecería claro que las concentraciones diferentes de fluoresceína inducen cambios diferentes en la retrodispersión de la luz, y por tanto, alteraciones distintas en los parámetros percibidos por el equipo en cuestión. Es decir, si tomamos la cara posterior de la córnea solamente, esta pasaría de ser medida por el equipo como una estructura con una curvatura relativamente regular en toda su extensión, a una estructura irregular de forma esencialmente aleatoria, altamente dependiente de las zonas que más o menos concentración de fluoresceína tengan en la película lagrimal.

Si se trata del OCULUS Pentacam®, el equipo podría interpretar las variaciones focales de forma similar en la cara anterior y la posterior, ya que los mismos segmentos de alta o baja concentración de fluoresceína están en los mismos lugares topográficos para ambas caras ya que son medidas al tiempo. De esta forma, al ser ambas alteraciones esencialmente

idénticas, y siendo la paquimetría una función en donde se compara la distancia entre estas dos caras, podría asumirse que los valores paquimétricos podrían variar pero tenderían a mantenerse con una dispersión relativamente pequeña.

Por otro lado, una situación diferente ocurre con los datos obtenidos por el Galilei®. Al ser la medición de la curvatura de la cara anterior basada principalmente en Discos de Plácido, la evaluación de esta cara es esencialmente inmune a variaciones focales en la concentración relativa de fluoresceína. Sin embargo, estas pequeñas variaciones sí tendrán trascendencia en las medidas de la cara posterior. De esta forma, el equipo reconocerá una cara anterior con una forma regular, pero una cara posterior muy irregular y con una morfología esencialmente aleatoria. Por este motivo, habrán valores tan diversos en la paquimetría, ya que habrán segmentos que concuerden con una "elevación" y segmentos que concuerden con una "depresión" de la cara posterior, mientras la anterior se mantiene estable en su forma.

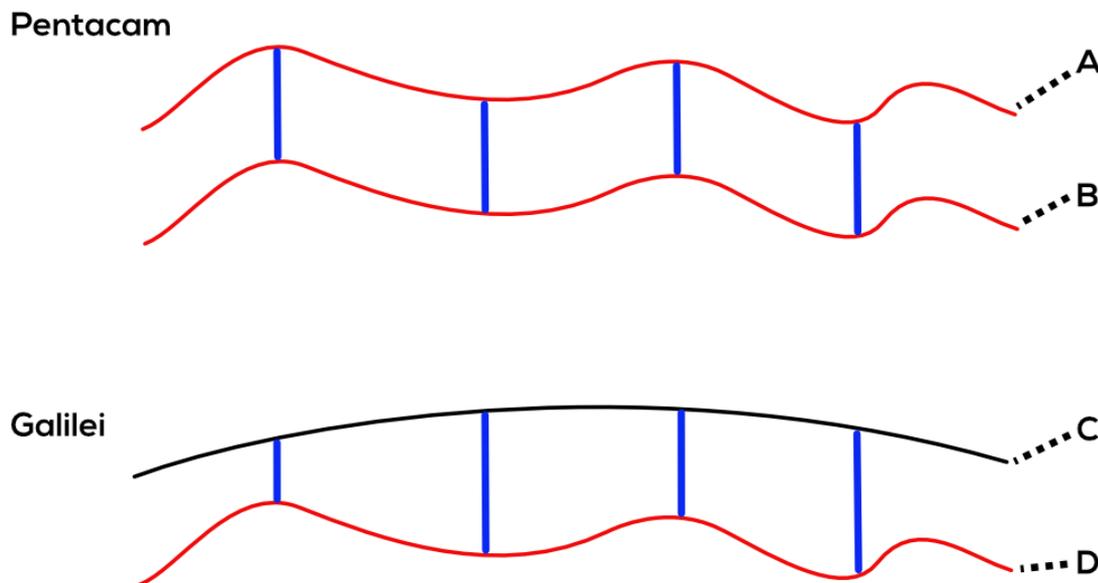


Figura 14. Representación esquemática de los errores de medición inducidos por la presencia de fluoresceína sobre la película lagrimal en equipos OCULUS Pentacam® y Galilei® y su relación la dispersión de datos en el segundo equipo. En línea negra se representa lo que serían la posición y morfología reales de la córnea y en rojo lo que serían la posición y morfología percibidas por el equipo. En línea azul se representan las paquimetrías medidas en diversos puntos de la córnea. Nótese cómo, en el Pentacam, ambas caras tienen errores de medición simétricos, por lo que la paquimetría permanece constante. En cambio, en el Galilei, la morfología percibida de ambas caras es diferente, por lo que la paquimetría percibida en distintos puntos es igualmente distinta. A y B = Cara anterior y posterior percibidas por el Pentacam, respectivamente. C = Cara anterior real medida por el Galilei. Imagen propia.

Limitaciones:

El presente estudio piloto cuenta con un número importante de limitaciones que deben ser tenidas en cuenta.

La primera limitación es el tamaño de muestra relativamente pequeño. A pesar de que el presente estudio tiene un tamaño muestral superior al estudio inicial de Hirnschall y colaboradores,(8) no se logró significancia estadística en la mayoría de las variables, a pesar de que parecería haber una tendencia en algunas de ellas. Cuando una variable muestra una amplia dispersión (como es el caso en el presente estudio) se requiere de un tamaño muestral significativo para poder tener un poder suficiente para encontrar diferencias en caso que estas existan.

Segundo, el valor que se tomó para evaluar la producción lagrimal fue la prueba de Schirmer con aplicación de anestésico tópico (tipo II). Esta prueba evalúa la producción basal de lágrima, pero no la producción reactiva a estímulos. Fue seleccionada por ser la que había sido utilizada en estudios previos(8, 10) y poder así permitir una mejor comparación. Sin embargo, no se debe ignorar el hecho que muchos pacientes pueden presentar una secreción lagrimal reactiva tras la aplicación de los colirios de intervención y control, por lo que probablemente la mejor opción hubiese sido el uso del Schirmer tipo I (sin anestésico tópico).

Tercero, se debe hacer hincapié en que las teorías personales previamente postuladas respecto al papel diferencial de la fluoresceína en los sistemas OCULUS Pentacam® y Galilei® se basan en una conjetura sustentada en el análisis de datos previos y actuales propios. Sin embargo, por ahora no se cuenta con modelos matemáticos ni de otra naturaleza que sustenten estas afirmaciones por lo que no deben ser tomadas como absolutas.

Finalmente, se debe tener en cuenta que la aplicabilidad externa de los resultados de un estudio piloto es sumamente limitada, por lo que se requiere un estudio con un mayor número de sujetos para poder realizar afirmaciones categóricas.

Conclusiones:

1. De acuerdo a los resultados del presente estudio, la instilación de fluoresceína podría provocar cambios pequeños, pero estadísticamente significativos, en los valores de volumen de cámara anterior y de paquimetría en el área intermedia, cuando son medidos por medio de un equipo de doble Cámara de Scheimpflug. Se encuentra una gran dispersión de los datos evaluados, principalmente al minuto y a los cinco minutos luego de la instilación. Ninguna otra variable alcanzó significancia estadística. No se encontró que la producción lagrimal basal modificara los cambios secundarios al fluoróforo.
2. Debido a las diferencias en su construcción (tanto la integración de Discos de Placido como el uso de una doble cámara de Scheimpflug), la fluoresceína parecería inducir cambios sólo en la cara posterior medida por sistema Galilei®. Esto podría tener repercusión en la dispersión de los datos medidos.
3. De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, parecería adecuado recomendar que no se realicen mediciones de tomografía corneal en el periodo temprano luego de la aplicación de fluoresceína, ya que esto podría llevar a errores en la medición que podrían llevar a errores graves.
4. Se requieren de estudios con mayor tamaño muestral y poder para determinar si existen diferencias en las variables estudiadas y comprobar la hipótesis propuesta.

Bibliography

1. Gros-Otero J, Arruabarrena-Sánchez C, Teus M. Espesor corneal central en una población sana española. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011;86(3):73-6.
2. Villa C, Santodomingo J. La córnea. Parte I. Estructura, función y anatomía microscópica. *Gaceta Óptica*. 2010;454.
3. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85.
4. Oliveira CM, Ribeiro C, Franco S. Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. *Clin Exp Optom*. 2011;94(1):33-42.
5. López-Miguel A, Martínez-Almeida L, Mateo ME, Coco-Martín MB, Alió JL, Maldonado MJ. Dependability of pachymetry measurements after myopic advanced surface ablation using scanning-slit topography and specular microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1054-60.
6. Lee YW, Choi CY, Yoon GY. Comparison of dual rotating Scheimpflug-Placido, swept-source optical coherence tomography, and Placido-scanning-slit systems. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(5):1018-29.
7. Rio-Cristobal A, Martín R. Corneal assessment technologies: current status. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(599-14).
8. Hirnschall N, Crnej A, Gangwani V, Findl O. Effect of fluorescein dye staining of the tear film on Scheimpflug measurements of central corneal thickness. *Cornea*. 2012;31(1):18-20.
9. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ*. 1990;300(6719):230-5.
10. Briggs S, Bin Moammar M. Effect of 2% fluorescein on Scheimpflug central corneal thickness measurements. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(2):239-42.
11. Kaya S, Schmidl D, Schmetterer L, Witkowska KJ, Unterhuber A, Aranha Dos Santos V, et al. Effect of hyaluronic acid on tear film thickness as assessed with ultra-high resolution optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(5):439-43.
12. Schmidl D, Schmetterer L, Witkowska KJ, Unterhuber A, dos Santos VA, Kaya S, et al. Tear film thickness after treatment with artificial tears in patients with moderate dry eye disease. *Cornea*. 2015;34(4):421-6.
13. Asensio I, Granell M, Palanca JM, Sanchis-Gimeno JA. ¿Qué efecto ejercen las gotas anestésicas sobre la anatomía corneal? *Rev Soc Esp Dolor*. 2003;10:475-80.
14. Nam SM, Lee HK, Kim EK, Seo KY. Comparison of corneal thickness after the instillation of topical anesthetics: proparacaine versus oxybuprocaine. *Cornea*. 2006;25(1):51-4.
15. Lam AK, Chen D. Effect of proparacaine on central corneal thickness values: an evaluation using noncontact specular microscopy and pentacam. *Cornea*. 2007;26(1):55-8.
16. Zhuang H, Zhou X, Xu J. A novel method for pachymetry mapping of human precorneal tear film using Pentacam with fluorescein. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):156-9.
17. Anayol MA, Guler E, Yagci R, Sekeroglu MA, Ylmazoglu M, Trhs H, et al. Comparison of central corneal thickness, thinnest corneal thickness, anterior chamber depth, and simulated keratometry using galilei, Pentacam, and Sirius devices. *Cornea*. 2014;33(6):582-6.
18. Aramberri J, Araiz L, Garcia A, Illarramendi I, Olmos J, Oyanarte I, et al. Dual versus single Scheimpflug camera for anterior segment analysis: Precision and agreement. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(11):1934-49.

Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado – Hoja de información al paciente.

Anexo 2. Autorización del Comité de Investigación para la realización del estudio.



Universidad de Valladolid

ESTUDIO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DE
LA APLICACIÓN DE FLUORESCÉINA SOBRE
MEDICIÓN DE PARÁMETROS DE GROSOR
CORNEAL OBTENIDOS CON DOBLE CÁMARA
DE SCHEIMPFLUG



CONSENTIMIENTO INFORMADO — HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Le ofrecemos participar en el proyecto de investigación titulado "*Estudio de los Efectos a Corto Plazo de la Aplicación de Fluoresceína sobre Medición de Parámetros de Grosor Corneal Obtenidos con Doble Cámara de Scheimpflug*".

Promotor del Estudio: Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA).
Duración del Estudio: 01 de Febrero de 2016 a 30 de Mayo del mismo año.
Responsables del Estudio: Dr. Miguel José Maldonado; Jon Kepa Balparda.
Centro: IOBA, Paseo de Belén 17; Telefono 983-18-47-34; Valladolid.

Propósito del Estudio:

Está invitado a participar en un estudio de investigación en el que se pretenden analizar los efectos a corto plazo de la aplicación tópica de un compuesto conocido como fluoresceína (usado de rutina en las consultas de Oftalmología) sobre la precisión con que un equipo llamado *Galilei G4* (el cual se usa diariamente en la consulta) mide el grosor de la córnea (paquimetría).

Participación Voluntaria:

Por favor tenga en cuenta que su participación en este estudio es completamente **voluntaria** y que puede decidir no participar en él. De la misma forma, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento que lo desee, sólo haciéndonos saber su deseo, sin necesidad de realizar ningún tipo de explicación sobre los motivos de su decisión.

El que usted decida participar o no en este estudio no afectará de manera alguna la relación con su médico, ni se producirá perjuicio alguno en el tratamiento a recibir.

Pruebas e Intervenciones que se Realizarán:

Para realizar el estudio al cual se le invita a participar, debe realizarse la aplicación de unos colirios y llevar a cabo unas pruebas no invasivas, tal como se especifican a continuación.



Universidad de Valladolid

ESTUDIO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DE
LA APLICACIÓN DE FLUORESCÉINA SOBRE
MEDICIÓN DE PARÁMETROS DE GROSOR
CORNEAL OBTENIDOS CON DOBLE CÁMARA
DE SCHEIMPFLUG



Actuación: A todos los pacientes se les asignará de forma aleatoria uno de sus ojos a un grupo llamado *Fluoresceína*, y el otro será asignado al grupo *Control*. El grupo *Fluoresceína* recibirá la aplicación de una gota (50 microlitros) de fluoresceína 2% (Colircusí Fluoresceína®; Alcon Cusí; Madrid, España) mientras que el *Control* recibirá la aplicación del mismo volumen de cloruro de sodio 0.9% (Suero Fisiológico Braun®; B. Braun; Melsungen, Alemania). Ambos son compuestos que se utilizan con mucha frecuencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oculares y se estima que son en general muy seguras. El único riesgo podría ser alergia local a alguno de los compuestos utilizados; sin embargo, la evidencia médica y la experiencia confirman que la aparición de cualquier tipo de evento adverso relacionado con estos compuestos es **sumamente rara**.

Pruebas: A todos los voluntarios que decidan participar en el estudio se les realizarán algunas pruebas no invasivas ni dolorosas. Se realizará medición de tomografía de córnea mediante el equipo *Galilei G4* (Ziemer Ophthalmic Systems AG; Port, Suiza) de forma repetida en ambos ojos. Se hará antes de la aplicación de los compuestos previamente mencionados; y se realizará también a los minutos 1, 5, 10, 20, 40 y 60 luego de dicha aplicación. Posteriormente se realizará medición de la producción lagrimal mediante prueba de Schirmer. Ambas pruebas son de carácter no invasivo, ni dolorosas, y se estima que no representan un riesgo para la salud en su realización.

Riesgos que Entraña el Presente Estudio:

Usted será tratado siempre según los postulados para la investigación clínica en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki.

Para la realización del presente estudio se tiene presupuestado el uso de dos compuestos farmacológicos colocados sobre la superficie ocular. Como se mencionó previamente, la posibilidad de eventos adversos derivados del uso de estos dos compuestos es sumamente baja.

La realización de los exámenes no representa ningún tipo de riesgo.

Confidencialidad:

Sus datos pasarán a formar parte de la base de datos del IOBA, cuyo responsable es el Gerente de la Fundación General de la Universidad de Valladolid. En todo momento se seguirán las normativas



Universidad de Valladolid

**ESTUDIO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DE
LA APLICACIÓN DE FLUORESCÉINA SOBRE
MEDICIÓN DE PARÁMETROS DE GROSOR
CORNEAL OBTENIDOS CON DOBLE CÁMARA
DE SCHEIMPFLUG**



establecidas en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE número 298, de 14-12-1999, pp. 43088-43099). Lo anterior garantiza el que su identificación será siempre confidencial fuera del equipo oftalmológico que cuidará su salud. Sólo se emplearán los datos de su historia clínica para correlacionarlos con los obtenidos en los análisis del estudio, estando en todo momento su nombre desvinculado de los datos individuales obtenidos.

Los resultados de este estudio podrán ser divulgados en revistas científicas, congresos y otro tipo de reuniones médicas, pero siempre guardando la confidencialidad de sus datos personales.

Otra Información Relevante:

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos. También debe saber que puede ser excluido del programa si los responsables del estudio lo consideran oportuno.



Universidad de Valladolid

**ESTUDIO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DE
LA APLICACIÓN DE FLUORESCÉINA SOBRE
MEDICIÓN DE PARÁMETROS DE GROSOR
CORNEAL OBTENIDOS CON DOBLE CÁMARA
DE SCHEIMPFLUG**



CONSENTIMIENTO INFORMADO — COPIA PARA EL PACIENTE

Promotor del Estudio: Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA).
Responsables del Estudio: Dr. Miguel José Maldonado; Jon Kepa Balparda.
Centro: IOBA, Paseo de Belén 17; Telefono 983-18-47-34; Valladolid.

Yo, (nombres y apellidos): _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer todas las preguntas que he considerado apropiadas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con, (nombre y apellidos del Facultativo): _____

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando así lo quiera, sin tener que dar explicaciones sobre mi decisión y sin que esto repercuta en lo más mínimo sobre mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del Paciente:	Firma del Facultativo:
Nombre del Paciente:	Nombre del Facultativo:
Fecha (DD/MM/AA):	Fecha (DD/MM/AA):



Universidad de Valladolid

**ESTUDIO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DE
LA APLICACIÓN DE FLUORESCÉINA SOBRE
MEDICIÓN DE PARÁMETROS DE GROSOR
CORNEAL OBTENIDOS CON DOBLE CÁMARA
DE SCHEIMPFLUG**



CONSENTIMIENTO INFORMADO — COPIA PARA EL CENTRO

Promotor del Estudio: Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA).
Responsables del Estudio: Dr. Miguel José Maldonado; Jon Kepa Balparda.
Centro: IOBA, Paseo de Belén 17; Telefono 983-18-47-34; Valladolid.

Yo, (nombres y apellidos): _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer todas las preguntas que he considerado apropiadas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con, (nombre y apellidos del Facultativo): _____

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando así lo quiera, sin tener que dar explicaciones sobre mi decisión y sin que esto repercuta en lo más mínimo sobre mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del Paciente:	Firma del Facultativo:
Nombre del Paciente:	Nombre del Facultativo:
Fecha (DD/MM/AA):	Fecha (DD/MM/AA):



Universidad de Valladolid



COMISION DE INVESTIGACION

Dña. M^a Paz García García como **Secretaria de la Comisión de Investigación** del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA

Que el TFM titulado “**Estudio de los efectos a corto plazo de la aplicación de fluoresceína sobre medición de parámetros de grosor corneal obtenidos con doble cámara de Scheimpflug**” con número de registro 04/2016 de D. Jon Kepa Balparda, se encuentra en el momento de la última reunión de la Comisión de Investigación de 4 de marzo de 2016

Aprobado

Pendiente de

Y para que así conste expido el presente certificado.

En Valladolid, a 15 de marzo de 2016

Fdo.: M^a Paz García García
Secretaria de la Comisión de Investigación