



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES
BIOMECÁNICAS Y PRESIÓN OCULAR
DE CÓRNEAS SOMETIDAS A
TRASPLANTE DE CÓRNEA
ENDOTELIAL TIPO DSAEK Y DMEK**

Tesis Doctoral presentada por

ALFONSO CASADO ROJO

Directores

Dr. Francisco J. Muñoz Negrete

Dra. Gema Rebolleda Fernández

Dr. Francisco Arnalich Montiel

Alcalá de Henares, 2017



Universidad
de Alcalá

Prof. D. Fernando Noguerales Fraguas, Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo titulado **“CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS Y PRESIÓN OCULAR DE CORNEAS SOMETIDAS A TRASPLANTE DE CORNEA ENDOTELIAL TIPO DSAEK Y DMEK”** ha sido realizado por **D. Alfonso Casado Rojo** desde el año 2013 en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a tres de marzo de dos mil diecisiete





Universidad
de Alcalá

D. Francisco J. Muñoz Negrete, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Ramón y Cajal,

Dña. Gema Rebolleda Fernández, Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y Jefe de Sección de Oftalmología del Hospital Ramón y Cajal

D. Francisco Arnalich Montiel, Profesor Clínico de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y Facultativo de Oftalmología del Hospital Ramón y Cajal
como Directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “**CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS Y PRESIÓN OCULAR DE CORNEAS SOMETIDAS A TRASPLANTE DE CORNEA ENDOTELIAL TIPO DSAEK Y DMEK**” ha sido realizado por **D. Alfonso Casado Rojo** desde el año 2013 en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a 3 de marzo de 2017

Francisco J. Muñoz Negrete

Gema Rebolleda Fernández

Francisco Arnalich Montiel

AGRADECIMIENTOS

A Andrea, mi inspiración, brújula y viento, por estar siempre a mi lado

A Álvaro, por sus sonrisas, que a todo le dan sentido

A mis padres, por su ejemplo y su educación, que siempre llevaré conmigo

A Felicidad y Servando, por su ayuda

*A Curro, por guiarme en este trabajo, por su paciencia y exigencia, por su dedicación
incansable*

A Paco, por su ejemplo constante, por su apoyo y sus consejos

A Gema, por su confianza en mí, a veces mayor que la mía propia

A Ane, sin ella este trabajo hubiera sido imposible

A Alfonso Muriel, del equipo de estadística del Hospital Ramón y Cajal, por su ayuda

*A todo el Servicio de Oftalmología del Ramón y Cajal: residentes, adjuntos, ópticos,
enfermeras y auxiliares, por formar una familia de la que siempre presumiré y a la que
me siento orgulloso de pertenecer*

ÍNDICE

ÍNDICE	1
LISTA DE TABLAS	5
LISTA DE FIGURAS	7
ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	15
1. Queratoplastia	17
1.1. Definición y tipos de queratoplastia	17
1.2. Historia de la queratoplastia	20
1.3. Evolución de la queratoplastia endotelial	23
1.4. Indicaciones actuales de la queratoplastia endotelial	34
2. Tonometría Y Propiedades Biomecánicas de la Córnea	37
2.1. Hidrodinámica del humor acuoso	37
2.2. Medida de la presión intraocular	38
2.3. Influencia de las propiedades biomecánicas corneales en la medición de la tensión ocular	55
3. Relación de la presión intraocular y queratoplastia	82

3.1. Medida de PIO en queratoplastias penetrantes	82
3.2. Medida de PIO en queratoplastias laminares posteriores.....	83
3.3. Glaucoma en queratoplastia	84
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	91
OBJETIVOS	95
PACIENTES Y MÉTODO	99
4. Reclutamiento de pacientes	101
5. Procedimiento quirúrgico	101
6. Descripción de los grupos y criterios de inclusión y exclusión	105
6.1. Estudio transversal	105
6.2. Estudio prospectivo.....	107
7. Exploraciones realizadas	106
7.1. Estudio transversal	106
7.2. Estudio prospectivo	111
8. Estadística.....	113
8.1. Estudio transversal	113
8.2. Estudio prospectivo	114

RESULTADOS	117
9. Resultados del estudio transversal	119
9.1. La histéresis corneal	119
9.2. Factor de resistencia corneal	121
9.3. Espesor corneal central	122
9.4. Presión intraocular medida con la tonometría de aplanación Goldmann	123
9.5. Presión intraocular medida con el <i>Ocular Response Analyzer</i> ..	124
9.6. Microscopía confocal en DMEK.....	126
9.7. Análisis con la estimación generalizada de ecuaciones	128
10. Resultados del estudio prospectivo	130
10.1. Cambios en el primer año postqueratoplastia en factor de resistencia corneal, histéresis corneal y paquimetría.....	131
10.2. Evolución de la PIO tras cirugía con distintos métodos	140
10.3. Acuerdo de la medida de pio con la TAG y el resto de tonometrías.....	148
10.4. Coeficiente de correlación de Pearson	153
10.5. Medida de la dispersión de los métodos de tonometría	154

10.6. Diferencias de la PIO entre controles y pacientes medida con distintos tonómetros.....	154
DISCUSIÓN	157
11. Cambios en la biomecánica corneal tras trasplante endotelial en pacientes con edema corneal	159
12. Significación de los cambios en la medida con <i>Ocular Response Analyzer</i> y tonómetro de contorno dinámico tras DSAEK y DMEK.....	165
13. Limitaciones del trabajo	172
CONCLUSIONES	175
REFERENCIAS	179
ANEXOS	209
ANEXO I	211
ANEXO II	213
ANEXO III	215

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Evolución en el tiempo y por autores de las técnicas de queratoplastia laminar posterior.
- Tabla 2.** Análisis de las diferencias entre los tres grupos en comparación con el grupo control utilizando el modelo univariado de la estimación generalizada de ecuaciones (GEE) para ajustar las correlaciones entre los ojos del mismo paciente (GEE1) y con el modelo multivariado de GEE para tener en cuenta la edad, el sexo, la paquimetría y la lateralidad del ojo (GEE2), en la histéresis corneal y factor de resistencia corneal.
- Tabla 3.** Cambios en la biomecánica de la córnea en los pacientes operados de DSAEK durante el primer año postoperatorio.
- Tabla 4.** Cambios en la biomecánica de la córnea en los pacientes operados de DMEK durante el primer año postoperatorio.
- Tabla 5.** Análisis de las diferencias entre los parámetros biomecánicos de la visita de los 3, 6 y 12 meses postoperatoria de DSAEK y ojos controles emparejados por edad y sexo.
- Tabla 6.** Análisis de las diferencias entre los parámetros biomecánicos de la visita de los 3, 6 y 12 meses postoperatoria de DMEK y ojos controles emparejados por edad y sexo.
- Tabla 7.** Cambios en el grosor corneal central (GCC) de la córnea en los pacientes operados de DSAEK durante el primer año postoperatorio.
- Tabla 8.** Cambios en el grosor corneal central (GCC) de la córnea en los pacientes operados de DMEK durante el primer año postoperatorio.

Tabla 9.	Análisis de las diferencias entre el GCC de la visita de los 12 meses postoperatoria de DSAEK y ojos controles emparejados por edad y sexo.
Tabla 10.	Análisis de las diferencias entre el GCC de la visita de los 12 meses postoperatoria de DMEK y ojos controles emparejados por edad y sexo.
Tabla 11.	Cambios en la presión intraocular medida con TAG, ORA y TCD en los pacientes operados de DSAEK durante el primer año postoperatorio.
Tabla 12.	Cambios en la presión intraocular medida con TAG, ORA y TCD en los pacientes operados de DMEK durante el primer año postoperatorio.
Tabla 13.	Acuerdo de las medidas de PIO con tonómetro Goldmann con el resto de medidas de PIO mediante el coeficiente de correlación intraclase.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Córnea operada de DSAEK y tomografía de coherencia óptica de la córnea mostrando el injerto adherido a la cara posterior de la córnea del huésped.
- Figura 2.** Estudio con OCT Spectralis de una córnea operada de DSAEK con un injerto de 72 μm .
- Figura 3.** Córnea operada de DMEK.
- Figura 4.** Tomografía de coherencia óptica de córnea operada de DMEK mostrando el injerto.
- Figura 5.** Córnea guttata vista en una lámpara de hendidura. A nivel del endotelio (cara interna de la córnea) se pueden apreciar las irregularidades o *guttae*.
- Figuras 6 y 7.** Tonómetro de Schiøtz. Pesas de diferentes gramos y modo de utilización.
- Figura 8.** Tonómetro de Maklakoff.
- Figura 9.** Momento de aplanación con el tonómetro de Goldmann, cuando los márgenes interiores de los semicírculos formados por la fluoresceína contactan.
- Figura 10.** Tonómetro de Perkins.
- Figura 11.** Tonómetro de Pascal.
- Figura 12.** Contacto de la córnea (*Cornea*) con la punta del tonómetro (*Sensor tip*), que se produce durante aproximadamente 8 segundos, igualando la fuerza de PIO (F_{IOp}) con la fuerza generada por el tonómetro, calculada

según el diámetro corneal en la zona de la medida (d) y registrada con el sensor del tonómetro (*Pressure sensor*).

- Figura 13.** Ciclo de medida con el TCD a lo largo del tiempo (time), desde el comienzo (*start*) hasta el final (*interrupt*), mostrando la variación entre la PIO diastólica (*diastolic IOP*) y sistólica (*systolic IOP*), así como la diferencia entre ambas (*OPA: ocular pulse amplitude*).
- Figura 14.** Medidas corneales.
- Figura 15.** Capas de la córnea: epitelio (*epithelium*), capa de Bowman (*Bowman's membrane*), estroma (stroma), membrana de Descemet (*Descemet's membrane*) y endotelio (*endothelium*).
- Figura 16.** Capas de la córnea y localización de la capa de Dua (*Dua's layer*).
- Figura 17.** Diagrama de señal obtenido mediante el analizador de respuesta ocular (ORA).
- Figura 18.** Imagen obtenida tras la realización de un examen con Corvis en un paciente sano.
- Figura 19.** Histéresis corneal en los cuatro grupos analizados en el estudio transversal.
- Figura 20.** Análisis del FRC en los 4 grupos analizados en el estudio transversal.
- Figura 21.** Análisis de la PIO medida con TAG en los 4 grupos analizados en el estudio transversal.
- Figura 22.** Análisis de la IOPcc en los 4 grupos analizados en el estudio transversal.
- Figura 23.** Microscopía confocal en DMEK.
- Figura 24.** Análisis de la evolución de la HC durante el primer año postoperatorio en DSAEK.
- Figura 25.** Análisis de la evolución de la HC durante el primer año postoperatorio en DMEK.

- Figura 26.** Análisis de la evolución del FRC durante el primer año postoperatorio en DSAEK.
- Figura 27.** Análisis de la evolución del FRC durante el primer año postoperatorio en DMEK.
- Figura 28.** Análisis de la evolución de la paquimetría durante el primer año postoperatorio en DSAEK.
- Figura 29.** Análisis de la evolución de la paquimetría durante el primer año postoperatorio en DMEK.
- Figura 30.** Análisis de la evolución de la PIO medida con TAG durante el primer año postoperatorio en DSAEK.
- Figura 31.** Análisis de la evolución de la PIO medida con TAG durante el primer año postoperatorio en DMEK.
- Figura 32.** Análisis de la evolución de la PIO medida con TCD durante el primer año postoperatorio en DSAEK.
- Figura 33.** Análisis de la evolución de la PIO medida con TCD durante el primer año postoperatorio en DMEK.
- Figura 34.** Análisis de la evolución de la PIO medida con IOPcc durante el primer año postoperatorio en DSAEK.
- Figura 35.** Análisis de la evolución de la PIO medida con IOPcc durante el primer año postoperatorio en DMEK.
- Figura 36.** Análisis de la evolución de la PIO medida con ORA durante el primer año postoperatorio en DSAEK.
- Figura 37.** Análisis de la evolución de la PIO medida con ORA durante el primer año postoperatorio en DSAEK.
- Figura 38.** Gráfica de Bland-Altman en pacientes un año después de la DSAEK comparando la PIO medida con la TAG con el TCD.

- Figura 39.** Gráfica de Bland-Altman en pacientes un año después de la DSAEK comparando la PIO medida con la TAG con el ORA (IOPcc).
- Figura 40.** Gráfica de Bland-Altman en pacientes un año después de la DMEK comparando la PIO medida con la TAG con el TCD.
- Figura 41.** Gráfica de Bland-Altman en pacientes un año después de la DMEK comparando la PIO medida con la TAG con el ORA (IOPcc).

ABREVIATURAS

5FU	5 Fluorouracilo
Å	Amstrong
AV	Agudeza Visual
CV	Coeficiente de variación
DP	Dioptría
DALK	Queratoplastia laminar anterior (<i>Deep Anterior Lamellar Keratoplasty</i>)
DF	Distrofia de Fuchs
DLEK	Queratoplastia endotelial laminar profunda (<i>Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty</i>)
DMEK	Queratoplastia endotelial - Membrana de Descemet (<i>Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty</i>)
DMET	Transferencia endotelial – Membrana de Descemet (<i>Descemet membrane endothelial transfer</i>)
DSAEK	Queratoplastia Endotelial con pelado de la membrana de Descemet automatizado (<i>Descemet's Stripping Automated with Endothelial Keratoplasty</i>)
DSEK	Queratoplastia Endotelial con pelado de la membrana de Descemet (<i>Descemet's Stripping with Endothelial Keratoplasty</i>)
EPNP	Esclerectomía profunda no perforante
FALK	Queratoplastia laminar anterior superficial asistida con láser femtosegundo (<i>Sutureless Femtosecond Laser-Assisted Anterior Lamellar Keratoplasty</i>)

FRC	Factor de Resistencia Corneal
GAG	Glucosaminoglicanos
GCC	Grosor Corneal Central
GEE	Modelo de estimación generalizada de ecuaciones (<i>generalized estimating equations</i>)
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
GCAP	Glaucoma por cierre angular primario
GNT	Glaucoma normotensivo
HC	Histéresis Corneal
ICC	Coeficiente de correlación intraclase (<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>)
IOPcc	Presión intraocular compensada con la córnea (<i>Intraocular Pressure Cornea-Compensated</i>)
IOPg	Presión intraocular correlacionada con Goldmann (<i>Intraocular Pressure Goldmann-Related</i>)
LASIK	Keratomileusis <i>In Situ</i> Asistida con Laser (<i>Laser in Situ Keratomileusis</i>)
LASEK	Queratectomía Sub-Epitelial Asistida con Láser (<i>Laser Assisted Sub-Epithelial Keratectomy</i>)
LIO	Lente intraocular
MD	Membrana de Descemet
mm	Milímetro
MMC	Mitomicina C
mmHg	Milímetro de mercurio

MPa	Megapascal
nm	Nanómetro
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
ORA	Analizador de Respuesta Ocular (<i>Ocular Response Analyzer</i>)
PIO	Presión intraocular
PLK	Queratoplastia laminar posterior (<i>Posterior Lamellar Keratoplasty</i>)
QPP	Queratoplastia penetrante
SALK	Queratoplastia laminar anterior superficial (<i>Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty</i>)
SAP	Sinequias anteriores periféricas
SF6	Hexafluoruro de azufre
TAG	Tonometría de aplanación de Goldmann
TCD	Tonometría de Contorno Dinámico
TLA	Trabeculoplastia láser argón
UT-DSAEK	Queratoplastia Endotelial con pelado de la membrana de Descemet automatizado ultrafina (<i>Ultrathin Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty</i>)
VFI	Índice del campo visual (<i>Visual Field Index</i>)
μm	Micrómetro/Micra métrica

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. QUERATOPLASTIA

1.1. DEFINICIÓN Y TIPOS DE QUERATOPLASTIA

La queratoplastia, injerto o trasplante de córnea es la sustitución parcial o total de la córnea por la obtenida de un donante generalmente cadáver o del propio receptor (1).

De manera resumida los tipos de queratoplastia son:

- **Queratoplastia penetrante (QPP):**

Es el procedimiento en el que un tejido corneal del huésped con enfermedad en todo su grosor se trepana y se sitúa en su lugar una córnea de donante sana (1).

- **Queratoplastia laminar¹ anterior superficial o *Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty (SALK):***

Consiste en la sustitución parcial del tejido corneal estromal anterior alterado. La SALK preserva la parte posterior del estroma y el endotelio. Las ventajas de la SALK incluyen reducir el riesgo de rechazo del injerto endotelial, mejor integridad estructural, y menos complicaciones intraoperatorias asociadas con procedimientos a cielo abierto. La disección de la córnea es asistida con microqueratomo o láser femtosegundo, y es una técnica reservada para pacientes con distrofias corneales estromales anteriores o cicatrices en el estroma anterior (2,3).

¹ Nota del autor: Aunque se ha extendido el uso del vocablo “lamelar”, en este trabajo como en otros se va a emplear el término “laminar”, dado que el primero no aparece en el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, mientras que sí lo hace el segundo “laminar: adj. De forma de lámina”.

INTRODUCCIÓN

SALK asistida con microqueratomo:

Se utiliza un microqueratomo para cortar una lámina superficial (*free cap*) de la córnea receptora. De la córnea donante colocada en una cámara anterior artificial se obtiene una lámina del mismo grosor. El lecho receptor se mide a continuación con pinzas, y se trepana el tejido donante del mismo tamaño utilizando un trepano que corta desde la cara interna o *punch*. El injerto del donante se sutura en el lecho receptor (3), aunque hay autores que simplemente colocan una lente de contacto terapéutica (4).

SALK asistida con láser femtosegundo o *Sutureless Femtosecond Laser-Assisted Anterior Lamellar Keratoplasty* (FALK):

Se utiliza un láser de femtosegundo para crear el corte laminar en la córnea receptora. El corte del donante se ajusta de acuerdo con la profundidad de las lesiones añadiendo un 10-20% de espesor adicional para compensar el tejido del donante inflamado. Se retira el tejido corneal opacificado del receptor y se sustituye por el lentículo del donante corneal previamente cortado con femtosegundo, que se coloca encima de la córnea receptora, comprobando la adhesión y colocando una lente de contacto (5).

- **Queratoplastia laminar anterior o *Deep Anterior Lamellar Keratoplasty* (DALK):**

Consiste en una queratoplastia laminar anterior como las descritas pero conservando solo Membrana de Descemet (MD) y endotelio de la córnea receptora. La cornea donante también comprende todo el estroma corneal salvo la MD y el endotelio. Las ventajas de la DALK respecto a la QPP incluyen una menor tasa de rechazo del injerto (6) y menos complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, entre otras (7).

INTRODUCCIÓN

- **Queratoplastia Endotelial con pelado de la membrana de Descemet o *Descemet's Stripping with Endothelial Keratoplasty (DSEK)*:**

Consiste en la introducción de un injerto que comprende estroma posterior, endotelio y MD disecado manualmente en un ojo donde se ha disecado y extraído previamente la MD, usando un rotador de Sinskey invertido, en un paso denominado “descemetorrexis” (8-10). Este injerto introducido en la cámara anterior se adhiere a la cara posterior de la córnea receptora desprovista ya de MD mediante la introducción de aire en cámara anterior que comprime el injerto contra la córnea del receptor (8).

- **Queratoplastia Endotelial con pelado de la membrana de Descemet automatizado o *Descemet's Stripping Automated with Endothelial Keratoplasty (DSAEK)*:**

Basado en el mismo concepto que la DSEK, con la diferencia de que el injerto donante se diseca con un microqueratomo sobre una cámara anterior artificial en lugar a de forma manual (11). El grosor del injerto es aproximadamente de 200 µm (12).

- **Queratoplastia endotelial - Membrana de Descemet o *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)*:**

Se trata de una técnica de trasplante endotelial en el que el injerto consiste exclusivamente en MD con endotelio disecada manualmente (13). En el tejido receptor se realiza la descemetorrexis igual que se haría en la DSEK o DSAEK. Dentro del ojo, el injerto de MD que forma un rollo con distintas disposiciones tiene que ser desplegado con la correcta orientación, y se aplica contra la cara posterior del estroma del receptor mediante el uso de aire o gas de más larga duración en la cámara anterior (13).

1.2. HISTORIA DE LA QUERATOPLASTIA

1.2.1. Inicios en la queratoplastia

Hace 2400 años, Hipócrates describió por primera vez la existencia de úlceras y cicatrices en una membrana transparente en el ojo refiriéndose a lo que hoy conocemos como la córnea. La primera referencia que se tiene de la palabra córnea es de Aulo Cornelio Celso, autor en el s. I d.C. de una enciclopedia romana donde dice: “El ojo tiene dos membranas en lo más externo, de ellas, la más exterior se llama ceratoides, (...) y la que está por debajo choroides”. El término keratoidés (o κερατοειδής) es un compuesto y significa “que se parece al cuerno”.

No fue hasta setecientos años después, cuando Galeno sugirió por primera vez la posibilidad de recuperar la transparencia de una córnea opaca, si bien no se tiene constancia de ningún intento realizado (14). En el siglo XVIII, la idea de la queratoplastia volvió a plantearse. El abuelo de Charles Darwin, Erasmus Darwin describió la posibilidad de trepanar córneas opacas. Otros científicos del mismo siglo sugirieron e incluso intentaron restaurar la visión en pacientes con córneas completamente opacas mediante la realización de una “ventana” escleral (una esclerotomía cubierta con un colgajo conjuntival) que pudiera ser atravesada por los rayos de luz. Esta técnica se abandonó dado que dicha “ventana” siempre se cerraba (15).

En 1824, Franz Riesinger propuso la idea de sustituir una córnea humana opaca por una transparente de un animal, tras haber realizado un xenoinjerto con éxito de dermis (16). Fue el primero en acuñar el término “queratoplastia”, y realizó aloinjertos entre conejos, sin éxito en ninguna de sus cirugías ya que en los primeros días de la cirugía ninguna de las córneas seguía transparente.

El primer aloinjerto de córnea en animales realizado con éxito fue documentado por Samuel Bigger en 1837, cuando realizó una queratoplastia en una gacela con cicatrices corneales.

INTRODUCCIÓN

Describió que, aunque el injerto se opacificó tras la cirugía, la parte superior de este permaneció transparente (17).

Curiosamente los intentos posteriores realizados en humanos, y apoyados por este primer éxito en un animal, fueron de queratoplastias laminares anteriores. En 1838, Richard Sharp Kissam, trasplantó sin anestesia la parte anterior de la córnea de un cerdo en una persona joven, sin visión por múltiples leucomas corneales. La agudeza visual (AV) mejoró inmediatamente tras la cirugía, pero a las 2 semanas la opacidad era patente, y a las 4 semanas el injerto quedó completamente vascularizado (18).

1.2.2. Avances en anestesia y en histología corneal

En el año 1846 fue introducida la anestesia con éter y cloroformo, así como las técnicas de asepsia en la cirugía, lo que aumentaría el éxito en la queratoplastia (19). Theodor Leber y Sir William Bowman describieron con profundidad las capas de la córnea. Fue el primero el que otorgó la responsabilidad de la transparencia corneal al endotelio y a la MD. Creía que esta membrana era un vidrio que una vez cortado no podía volver a ser unido, y por lo tanto su trabajo apoyó la tendencia en ese momento de realizar queratoplastias laminares anteriores. Después de cientos de intentos, Arthur von Hippel publicó el primer xenotrasplante corneal anterior con éxito en 1886. Diseñó el primer trépano circular corneal, con el que obtuvo un injerto corneal de grosor completo de un conejo que implantó en un ojo de una joven paciente, al que había extirpado las capas superiores de su córnea previamente, aunque finalmente, meses después se opacificó (20). En esta época comenzó a surgir otra corriente que propugnaba la realización de aloinjertos, basándose en la compatibilidad entre antígenos, el implante de la córnea donante poco tiempo tras su extracción, y minimizar el traumatismo quirúrgico. El mayor impulsor de esta corriente fue Henry Power (21) y la cirugía que más

INTRODUCCIÓN

defendía era la QPP. Ernst Fuchs apoyaba esta teoría, ya que defendía que el fracaso en la queratoplastia no era porque se llenara la córnea de humor acuoso (y por tanto había que respetar el endotelio del receptor), sino por vascularización limbar y migración celular (22).

1.2.3. Queratoplastia penetrante

En 1905, Eduard Konrad Zirm realizó la primera QPP con éxito, manteniendo la transparencia corneal seis meses tras la cirugía. Este hecho sentó las bases para el desarrollo posterior de las queratoplastias. El paciente, un varón de 45 años tenía quemaduras corneales por un álcali. El donante, un niño de 11 años, tuvo una perforación escleral que requirió una enucleación. La córnea injerto y la receptora fueron talladas con el trépano de von Hippel, ambas de 5 mm de diámetro (23). En 1930, Elschmig publicó un estudio con 180 QPP, de las cuales el 22% mantuvieron la transparencia a los 6 meses (24).

Otro momento clave en el avance de las queratoplastias fue la creación del primer banco de ojos (el *Eye Bank for Sight Restoration*) en 1944 (25). Curiosamente, las primeras córneas usadas fueron de reos ejecutados. Seguidamente varios avances tuvieron lugar: Ramón Castroviejo describió material quirúrgico y QPP “cuadradas” (26), Paufigue injertos corneales limbares y excéntricos (27), Edward Maumenee y Khodadoust describieron con detalle el rechazo corneal (28) y Dermot Pierse y Troutman (29) comenzaron a usar el microscopio en la cirugía de la QPP.

De este modo, la técnica de la QPP en los años 1950-1960 no varía mucho de la actual. No obstante, la diferencia en esos años era la tasa de éxito, menor a la actual. Una de las razones para un menor éxito de la QPP en esa época es que los pacientes a los que se realizaba la QPP habían sufrido infecciones, quemaduras o traumatismos, estando la córnea receptora con abundante neovascularización. Con el tiempo, la aparición de colirios antibióticos y corticoides

INTRODUCCIÓN

mejoraron estos cuadros, que ya no precisaron queratoplastia, dejando estas cirugías para los pacientes con queratocono, queratopatía bullosa (sobre todo durante los inicios de la facoemulsificación de la catarata) y la distrofia corneal endotelial de Fuchs. Las dos últimas son las principales causas de queratoplastia en Francia, los EE.UU. y el Reino unido (14).

1.3. EVOLUCIÓN DE LA QUERATOPLASTIA ENDOTELIAL

Año	Cirujano	Avance
1905	Eduard Zirm	Primer trasplante de córnea realizado con éxito en humanos
1956	CW Tillet	Primero en describir solo las capas posteriores de la córnea
1998	Gerrit Melles	<i>Posterior Lamellar Keratoplasty (PLK)</i>
2000	Mark Terry	<i>Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty (DLEK)</i>
2005	Francis Price	<i>Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEK)</i>
2006	Mark Gorovoy	<i>Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK)</i>
2006	Massimo Busin	<i>Ultrathin Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (UT-DSAEK)</i>
2006	Gerrit Melles	<i>Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)</i>

Tabla 1: Evolución en el tiempo y por autores de las técnicas de queratoplastia laminar posterior.

INTRODUCCIÓN

1.3.1. Primeras tentativas

Está descrito que la primera queratoplastia laminar posterior fue realizada con éxito parcial por Arthur Von Hippel en 1886 (30). El acelerado rechazo supuso que la idea se abandonara.

José Barraquer en 1950 (31) describió por vez primera este tipo de cirugía. La técnica consistía en el abordaje desde la parte anterior de la córnea, realizando un *flap* anterior y suturando el injerto a la cara posterior del *flap*, con un tejido de donante de hasta 6,5 mm de diámetro con sutura directa utilizando suturas de seda fina y agujas muy afiladas.

Algunos años más adelante, en 1956, C. Tillet (32) retiró la parte posterior de una córnea receptora a través de una incisión en la córnea anterior y la creación de un *flap*, e insertó en la cámara anterior del receptor: endotelio, MD y estroma de una córnea donante disecada a mano. Lo más interesante e innovador es que intentó que ambas córneas se unieran inyectando aire en cámara anterior, tal y como se hace actualmente (32).

En 1964, Polack y col (33) describieron la endoqueratoplastia, realizando un *flap* corneal anterior de forma manual, retirando con un trépano la parte posterior de la córnea, y posteriormente añadiendo la parte posterior de otra córnea donante, suturándola, y cerrando el *flap* anterior. Culbertson y col (34) realizan la misma técnica años más tarde pero cortando el *flap* anterior con un microqueratomo, por lo que la llamaron queratoplastia posterior asistida con microqueratomo. El astigmatismo postoperatorio irregular y el crecimiento vascular continuaron siendo una limitación de este procedimiento.

1.3.2. Comienzo de la era moderna

Las queratoplastias laminares posteriores, cuyo objetivo es sustituir la capa endotelial de la córnea, se describieron por vez primera, tal y como las entendemos hoy en día, en el año 1998 por Melles y col (35), que las bautizó como “queratoplastias laminares posteriores” o PLK de sus siglas en inglés (*Posterior Lamellar Keratoplasty*). Esta técnica, en desuso actualmente,

INTRODUCCIÓN

consiste en disecar de forma manual el estroma posterior, la MD y el endotelio a través de una incisión esclerocorneal de 9 mm. Posteriormente se inserta un botón de donante consistente en estroma posterior, MD y endotelio y se aposicionan ambas superficies para facilitar su adhesión mediante una burbuja de aire en cámara anterior mientras el paciente se encuentra en posición de decúbito supino (36).

En 1998, al mismo tiempo que Gerrit Melles describía la PLK, Jones y Culbertson (34) describieron una técnica llamada ELK de sus siglas en inglés: *Endothelial Lamellar Keratoplasty*. La técnica, también en desuso, se apoya en el uso del microqueratomo en el donante y receptor. En la córnea donante se realiza un corte a la mitad del grosor de la córnea, para posteriormente trepanar la parte posterior de esta: lo que será el injerto. En la córnea receptora también se realiza un corte incompleto de la mitad anterior de la córnea con el microqueratomo como si estuviéramos realizando un LASIK (de sus siglas en inglés: *Laser in situ Assisted Keratomileusis*) profundo, ya que se deja este lentículo unido al resto de la córnea por una bisagra de córnea sin cortar. A través de esta apertura se trepanaba la parte posterior de la córnea, se retiraba este tejido y se sustituía por el de la córnea donante. A continuación, se suturaban el injerto a la córnea receptora y el *flap*. Los resultados fueron poco esperanzadores en cuanto a AV por el elevado astigmatismo, la opacidad de la interfase, por el crecimiento epitelial o por la presencia de una doble cámara anterior, a pesar de que en muchos casos se recuperaba la transparencia corneal.

Aunque Melles y col fueron quienes primero describieron esta modificación de la técnica inicial de la PLK (37), fueron Terry y Ousley (38,39) quienes, en mayor medida, apostaron por este tipo de queratoplastia, debido al uso de nuevo instrumental y la publicación de varias series de casos exitosas (40).

Sin embargo en 2004 de nuevo Melles y col describieron un nuevo hito que mejoraría los resultados de este abordaje quirúrgico: la descemetorrexis (8). Este paso consiste en disecar la

INTRODUCCIÓN

parte posterior de la córnea receptora a nivel de la MD, gracias a un instrumento: el rotador de Sinskey invertido. Así, se conseguía retirar MD y el endotelio dañado mediante un plano uniforme, algo que facilitaría la adhesión del injerto a la córnea receptora. No obstante fueron Price FW y Price MO (9,10) quienes publicaron esta técnica en una serie de pacientes y quienes le pusieron el nombre de DSEK (*Descemet's Stripping with Endothelial Keratoplasty*: Queratoplastia Endotelial con pelado de la membrana de Descemet).

1.3.3. DSAEK

Una innovación importante en la evolución de la queratoplastia posterior fue la obtención del botón donante usando el microqueratomo sobre una cámara anterior artificial, descrita por Gorovoy en 2006 (11). Este avance permitió que la superficie del estroma introducida fuera también más homogénea, algo que facilita la adhesión al receptor. El nombre de esta técnica es DSAEK (*Descemet's Stripping Automated with Endothelial Keratoplasty*: Queratoplastia Endotelial con pelado de la membrana de Descemet automatizada). En esta técnica, aún seguimos retirando endotelio y MD e introducimos endotelio, MD y estroma (figura 1), por lo que añadimos estroma extra a la córnea receptora, algo que puede provocar aberraciones ópticas (de la interfase) al contactar dos capas de estroma, así como más sinequias anteriores periféricas (SAP) (41,42).

INTRODUCCIÓN

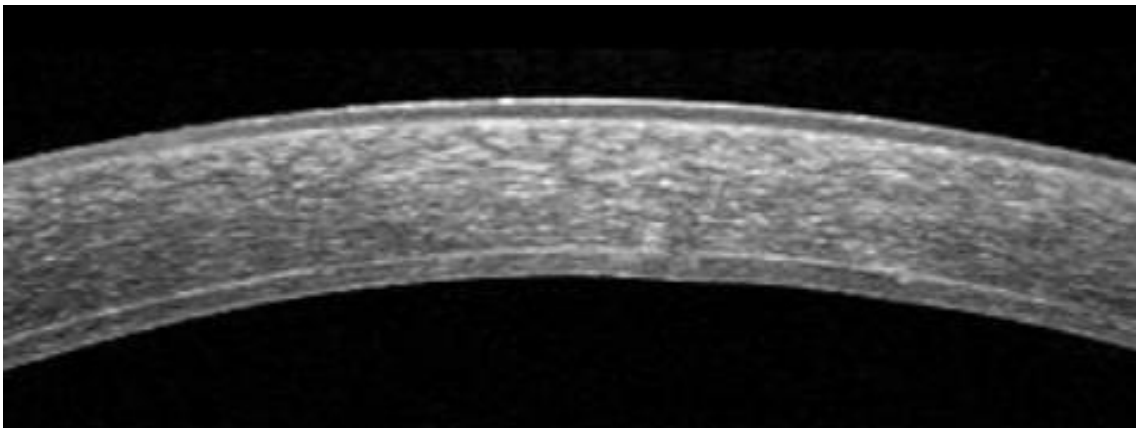
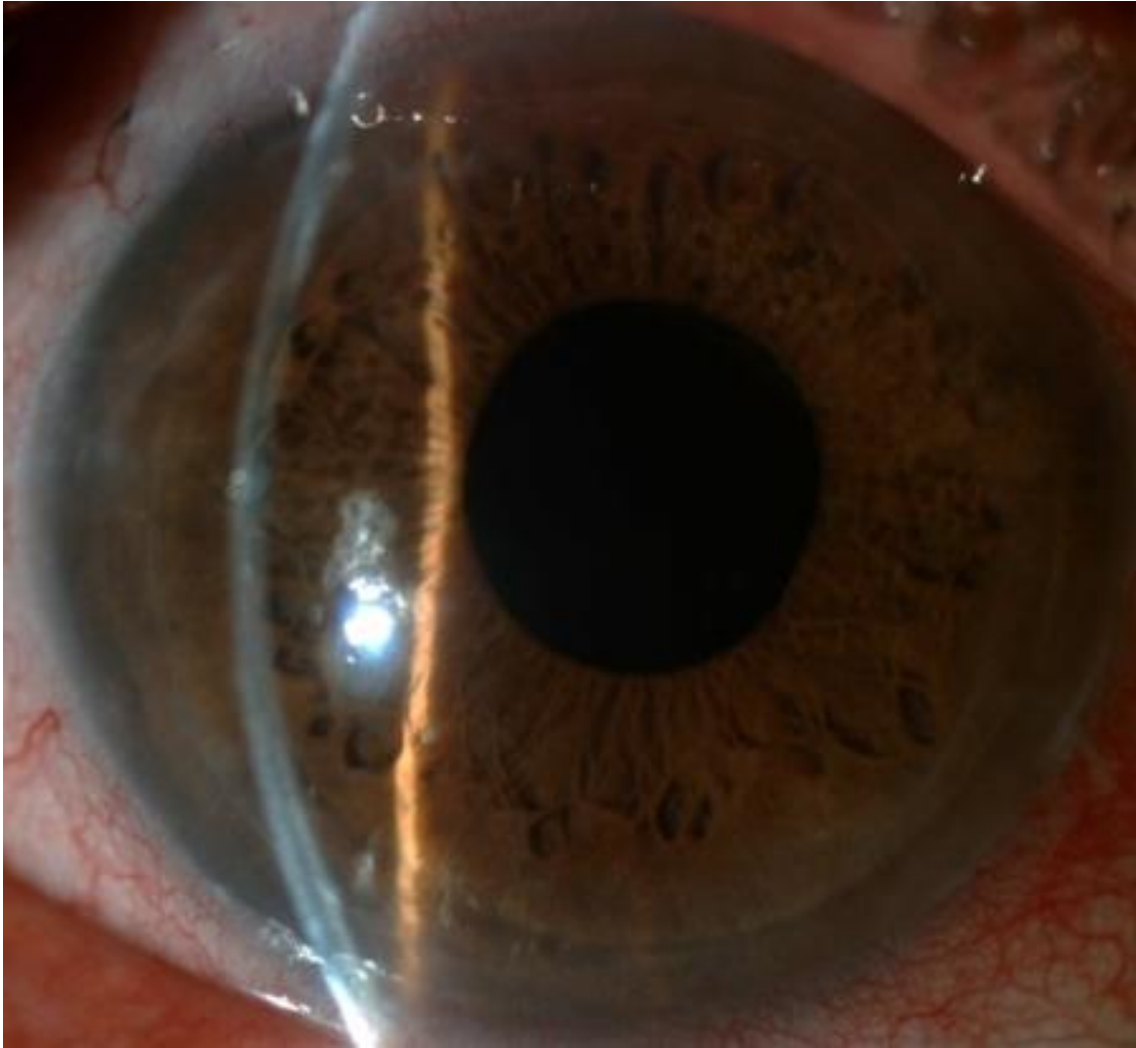


Figura 1: (Superior) Córnea operada de DSAEK. Se aprecia el injerto adherido a la parte posterior de la córnea. Al introducir estroma en el botón donante y no haber retirado nada de estroma en la córnea del receptor, se aprecia un escalón. (Inferior) Tomografía de coherencia óptica de la córnea mostrando el injerto adherido a la cara posterior de la córnea del huésped.

INTRODUCCIÓN

Una modificación en la DSAEK consiste en obtener injertos por debajo de las 100 micras (43), que según un reciente estudio multicéntrico, permitiría una mayor ganancia de agudeza y calidad visual a los 3, 6 y 12 meses (42). Esta técnica, descrita en 2006 por M. Busin, se denomina *Ultrathin*-DSAEK (UT-DSAEK) (44) (figura 2). Esto se puede conseguir con diferentes estrategias. Una de ellas es la realización de dos cortes consecutivos con el microqueratomo, seleccionando el grosor de corte del cabezal de este dispositivo con la finalidad de en un primer pase reducir el volumen del tejido del donante y en un segundo pase dejarlo en el espesor más delgado posible sin producir una perforación. Otras formas de obtener injertos más delgados serían ralentizando la velocidad de corte en un corte único o usar la tecnología de láser femtosegundo, para obtener un injerto más fino (idealmente de menos de 100 micras). Con respecto a esto último, se ha comprobado que si bien es cierto que el láser femtosegundo permite hacer un corte a la profundidad deseada, la agudeza visual final obtenida es pobre en comparación con el corte realizado de forma mecánica con el microqueratomo, dadas las irregularidades en la córnea producidas por el corte con femtosegundo (45,46).

A pesar de que es una observación compartida por muchos cirujanos que un menor grosor corneal aporta un mejor resultado funcional, existe al menos un artículo que muestra que no existen diferencias significativas en AV si el injerto es de <100, 100-150 o 150-196 micras (47).

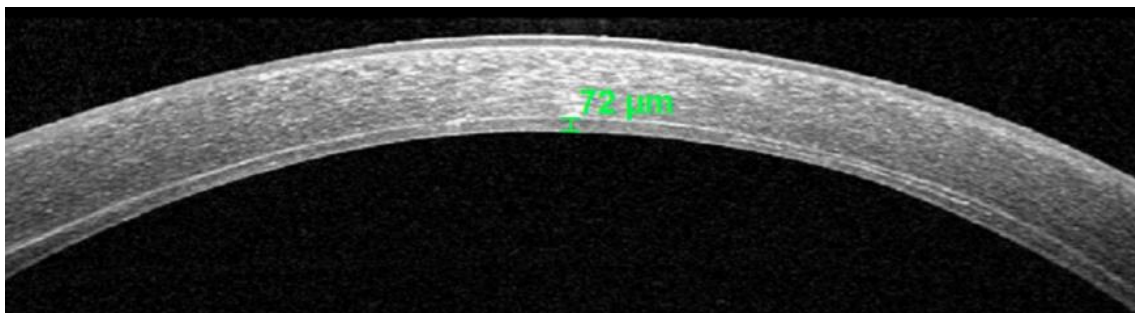


Figura 2: Estudio con OCT Spectralis de una córnea operada de DSAEK con un injerto de 72 µm.

INTRODUCCIÓN

Las ventajas de la DSAEK respecto a la queratoplastia penetrante han sido objetivadas en algunos trabajos:

- Tasa de rechazo menor (5% vs 14% en DSAEK y QPP respectivamente)(48).
- Menor dehiscencia de la herida quirúrgica (0 vs 2,2% en DSAEK y QPP respectivamente) (48).
- Menor frecuencia de SAP (1,4 vs 1,8 en DSAEK y QPP respectivamente) (48).
- Menor pérdida de células endoteliales (49% en DSAEK vs 61% en QPP a 5 años respectivamente) (48), con cifras similares a otros estudios (49,50).
- Menor astigmatismo postoperatorio (1,4 en DSAEK vs 3,8 DP en QPP) (51).
- Recuperación más rápida de la AV tras la DSAEK (50). Según las series, está descrito que del 38-100% de casos operados de DSAEK consiguen una AV mejor a 0,5 (optotipos de Snellen) a los 6 meses de la cirugía, mientras que solo el 40% de los pacientes operados de QPP conseguirían esa AV a los 6 meses de la cirugía (52).
- Mayor rapidez en la cicatrización, resultados visuales más predecibles y una mejor integridad corneal (9,10).

1.3.4. DMEK

En 2006 Melles y col describieron un nuevo concepto en la cirugía del trasplante endotelial que consistía en obtener de la córnea donante el endotelio corneal y la MD sin incluir estroma, a diferencia del injerto en la DSAEK (13). Una vez teñida la córnea donante por su lado endotelial con azul tripán, se realiza la separación manual ayudándose con unas pinzas romas de la MD y endotelio del estroma posterior, partiendo de una zona de la periferia corneal por dentro de la malla trabecular. Sin llegar a completar la separación en toda la córnea, se realiza un tallado superficial desde la cara posterior de la córnea mediante un trepano de 8,5 mm. Por último, se termina la separación completa de la MD del tejido ya trepanado, y se mantiene en solución salina equilibrada (BSS) si la queratoplastia se realiza a continuación o en Optisol si va a ser

INTRODUCCIÓN

realizada en otro momento. En el ojo receptor, se realiza una marca en el epitelio corneal de 8 mm de diámetro para delinear el área de excisión de la MD. Se realiza una incisión tunelizada de 2,75 mm en el limbo corneal. Con un gancho de Sinsky invertido se disecciona una porción circular de MD y se separa del estroma posterior teniendo la cámara anterior llena de aire. Algunos autores realizan una iridectomía quirúrgica inferior con el vitreotomo para evitar el bloqueo angular por el relleno de la cámara anterior de aire (53,54). El injerto se tiñe con solución de azul tripán al 0,06% (VisionBlue, DORC International, Zuidland, Países Bajos), y se inyecta en la cámara anterior con distintos tipos de inyectores (55). Una vez el injerto está en la cámara anterior, se usan distintos métodos para corregir la orientación de este de modo que el endotelio esté situado inferior (hacia la retina) y la MD superior (hacia la córnea receptora y cénit). Uno de ellos es el signo de Moutsouris como describen Dapena y col (56), que consiste en ver cómo se oculta una espátula o cánula en la cámara anterior al pasar entre los bordes del injerto, gracias a que este está, normalmente, plegado con el endotelio hacia fuera. No obstante, con frecuencia el injerto adopta una configuración planar, en “taco” o en “paracaídas”. Para ello Kruse y col realizan unas marcas periféricas con un punch (57), que nuestro grupo ha modificado en forma de dos triángulos de distinto tamaño. Para desenrollar y centrar el injerto se puede introducir una pequeña burbuja entre el injerto y la córnea receptora (56) o siguiendo el procedimiento descrito por Price y col en 2009 (58), sin utilizar una burbuja de aire por encima del injerto para desenrollar el injerto. En su lugar, el injerto se desenrolla mediante ondas de fluido en la cámara anterior generadas mediante la realización de ráfagas cortas selectivas desde la paracentesis y la incisión principal, combinada con toques en la superficie y limbo corneal. Una vez que el injerto se despliega y centra, la cámara anterior se llena completamente con aire durante dos horas. Posteriormente, en la lámpara de hendidura, el aire se vacía por la paracentesis si es necesario para lograr un 70% de llenado de aire de la CA (54). Sustituir el aire por hexafluoruro de azufre (SF₆) permite la persistencia de

INTRODUCCIÓN

gas más tiempo en la cámara anterior (59). A esta técnica se la conoce como DMEK (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*) (figuras 3 y 4).

Por su parte, la DMEK también aporta ventajas respecto a la DSAEK:

- Menor opacidad de la interfase donante-receptor (60).
- Menores aberraciones de alto orden (41).
- Menor hipermetropización post-trasplante (41).
- Mejoría más rápida de AV, siendo en el 93% de los casos la AV mayor a 0,5 y mayor a 0,8 en el 73% de los casos, a diferencia de los pacientes operados de DSAEK de los que solo 12-23% alcanzan esas AV respectivamente en algunos estudios (49)(61).
- Menor riesgo de rechazo del injerto. Estudios recientes parecen demostrar que el riesgo de rechazo a los 2 años de injerto es de 0 al 23% después de QPP, de 0 al 14% después de DSAEK, y del 1 al 3% después de DMEK (51)(62).

INTRODUCCIÓN

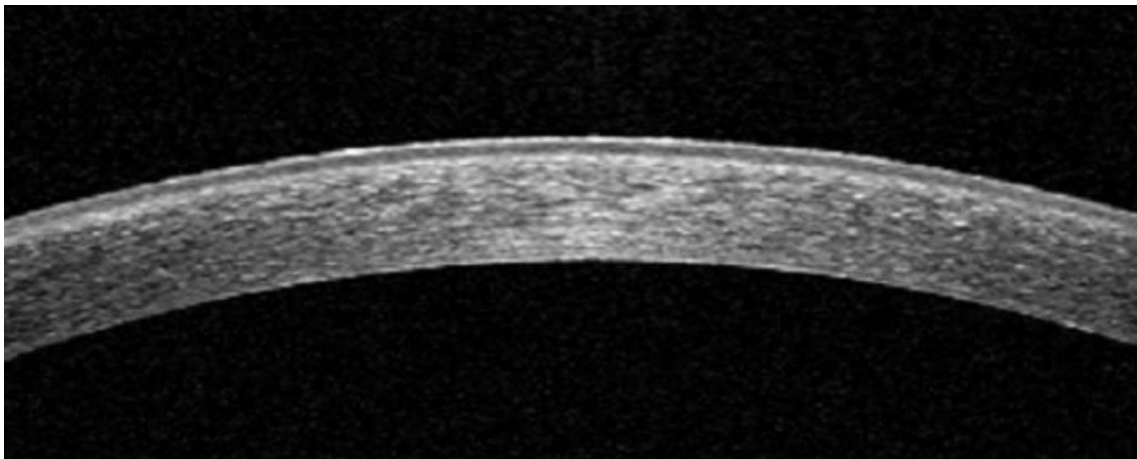
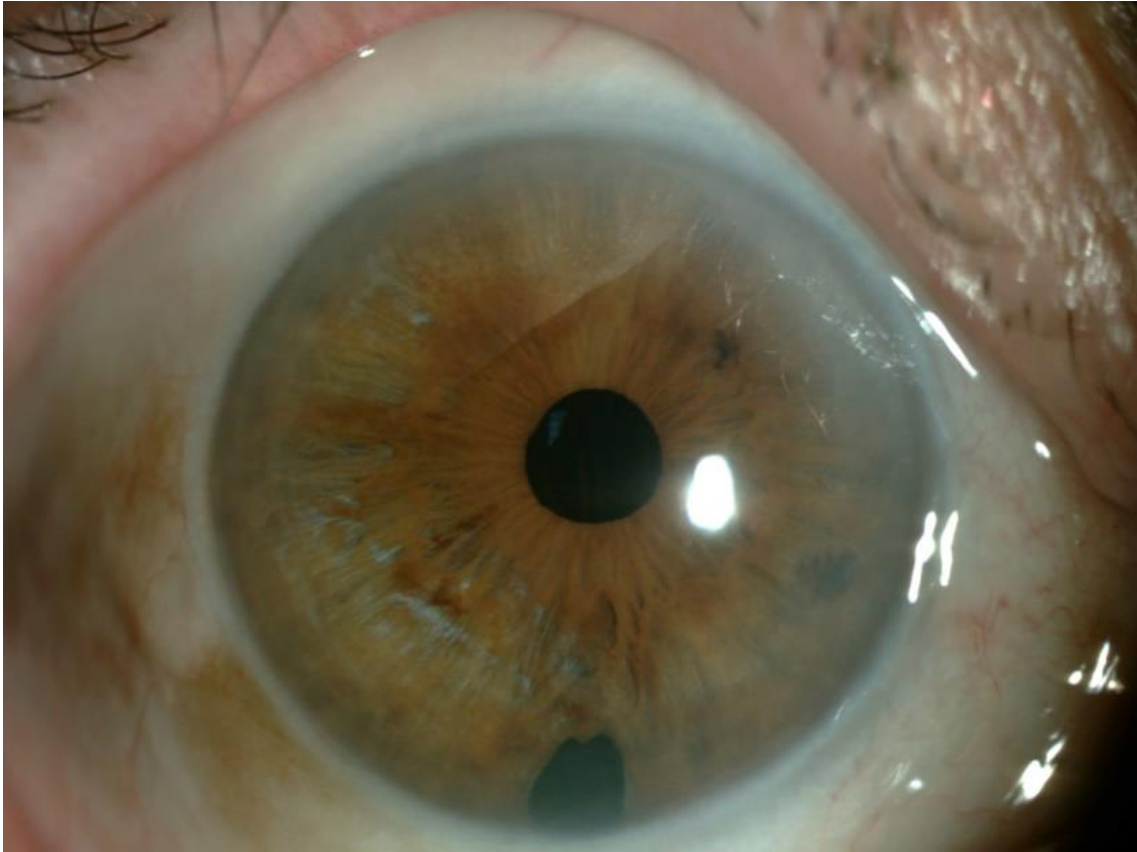


Figura 3 (Superior): Córnea operada de DMEK. El injerto adherido a la cara posterior de la córnea receptora es casi indetectable y no es posible visualizar la interfase del injerto con la córnea receptora. Se aprecia la iridectomía inferior que se realiza con vitreotomo para evitar el bloqueo angular que podría ser producido por el aire inyectado en cámara anterior para adherir el injerto a la córnea receptora.

Figura 4 (Inferior): Tomografía de coherencia óptica de la córnea y el injerto.

INTRODUCCIÓN

1.3.5. Futuras direcciones

En algunos casos de DMEK con desprendimiento parcial del injerto se ha demostrado una transferencia de células endoteliales sanas a una córnea a la que se ha realizado una descemetorrexia, lo que se conoce como DMET (*Descemet Membrane Endothelial Transfer*) (63-65). Esto ha servido como idea para que el grupo de Melles realizase un estudio con 12 pacientes en los que, después de realizar una descemetorrexia, se introducía un injerto de DMEK libre, no adherido al estroma, para comprobar si se recuperaba la transparencia corneal y se reducía la paquimetría (66). Característicamente esto ocurría en los pacientes con distrofia Fuchs, en los que la paquimetría volvió a valores normales y la córnea alcanzó la transparencia a partir de los 6 meses tras la cirugía. No obstante, ninguno de los casos con queratopatía bullosa operados con esta técnica mejoró. Según los autores, la diferencia radica en que en la distrofia de Fuchs el defecto original está en la MD y las células endoteliales podrían aumentar su tamaño y función mientras que en la queratopatía bullosa el defecto es una depleción de las células endoteliales, incapaces de aumentar de tamaño o aumentar la función. El mismo grupo ha descrito la Hemi-DMEK, que consiste en insertar la mitad del injerto (un semicírculo en vez de un círculo completo) en 3 pacientes, con éxito en todos ellos (67,68).

1.4. INDICACIONES ACTUALES DE QUERATOPLASTIA ENDOTELIAL

Las indicaciones más frecuentes para el injerto de córnea incluyen enfermedades del endotelio corneal, tales como distrofia de Fuchs, queratopatía bullosa, la insuficiencia endotelial y el fracaso tras queratoplastia.

En concreto, la indicación más frecuente de queratoplastia endotelial según el registro americano de 2015 es la distrofia Fuchs (47,1%), seguida del edema corneal post-cirugía de catarata (17,5%). Otras etiologías son la disfunción endotelial (10,4%) y la recidiva de una queratoplastia previa (8,5%). La distrofia Fuchs es, además, la indicación de queratoplastia más frecuente (21,5%), incluyendo todos los tipos de queratoplastia, seguido del edema corneal post cirugía de catarata (12,2%) y del queratocono (10,1%). La queratoplastia realizada con más frecuencia en los pacientes con distrofia Fuchs según dicho registro es la endotelial (DSAEK o DMEK), en un 92% de los casos, como se puede apreciar en el gráfico 1, donde se representa la evolución entre los años 2011 y 2015 de los tipos de queratoplastias realizados en Estados Unidos.

A diferencia del registro americano, según el registro australiano, con más de 11000 queratoplastias realizadas desde el año 2000, la principal etiología una queratoplastia es el queratocono (31%), seguida del retrasplante por rechazo del trasplante previo (28%), de la queratopatía bullosa (15%) y la distrofia de Fuchs (10%) como causas más frecuentes. Desde el año 2000, los tipos de queratoplastia realizados en Australia son: QPP (80,4%), DSAEK (9,6%), DALK (3,7%) y DMEK (1,5%).

INTRODUCCIÓN

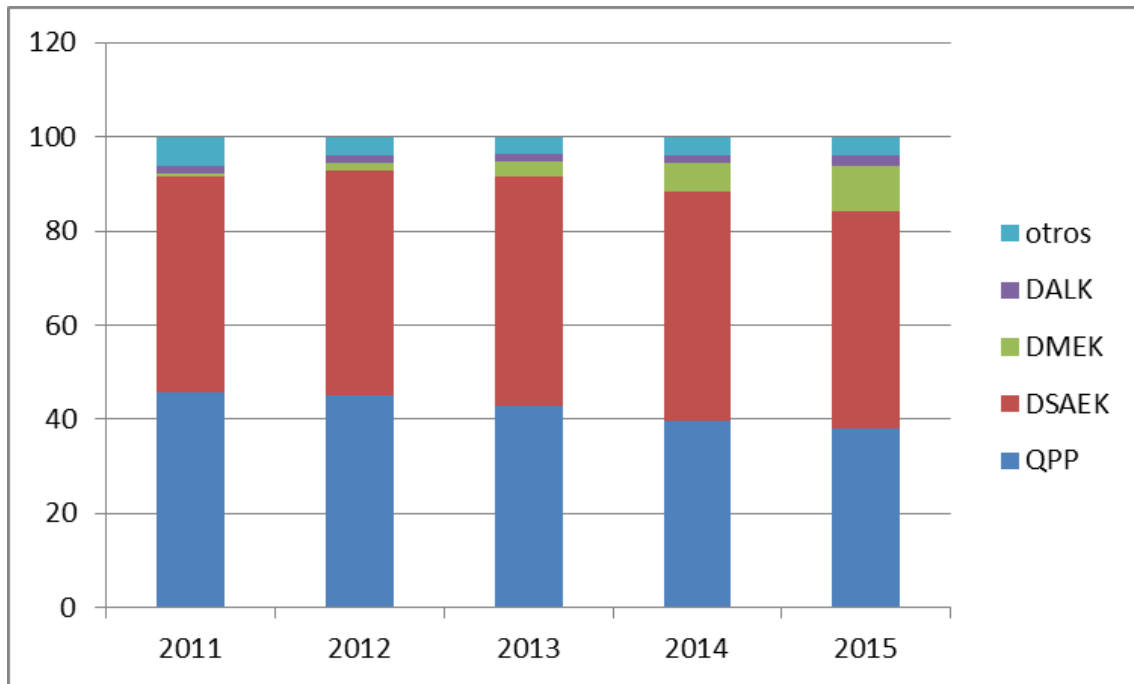


Gráfico 1: Evolución del tipo de queratoplastia realizado en el registro americano desde 2011 a 2015.

1.4.1. Distrofia endotelial de Fuchs

La distrofia endotelial de Fuchs, que va a ser la que padecen los pacientes estudiados en este trabajo, es un trastorno hereditario del endotelio corneal. Esta entidad suele ser bilateral, aparece en personas de edad avanzada, con más frecuencia en mujeres, y se hereda en ocasiones de forma autosómica dominante. El inicio de esta enfermedad se produce en la madurez, siendo el curso lentamente progresivo.

En primer lugar, provoca un engrosamiento del centro de la córnea asintomático con protrusiones de la MD en el endotelio (*guttae*). A medida que la enfermedad progresa se produce un aumento de edema corneal, en especial por la mañana, que lleva a provocar fotofobia y visión borrosa. Esto es seguido por la formación de vesículas (queratopatía bullosa), y es en este estado cuando el paciente puede experimentar dolor severo si estas bullas se rompen. Finalmente el estroma de la córnea se vuelve fibrótico, con pérdida de

INTRODUCCIÓN

transparencia irreversible. Entre las personas mayores de 40 años, hasta el 3,8% tienen córnea guttata y el 0,1% tienen queratopatía bullosa (69).

Buxton y col revelan una relación entre la distrofia de Fuchs y el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) (70), si bien otros trabajos no han demostrado dicha asociación (71,72). También se ha descrito su asociación con hipermetropía (73,74) y se ha comunicado la coexistencia con queratocono (75). En la exploración clínica, Vogt describió córneas que presentaban numerosas excrecencias en forma de gotas sobre la superficie posterior y las denominó córnea guttata (figura 5). Estas “gotas” no interferían la visión y solían presentarse en personas de mediana o avanzada edad. No obstante, si la patología es más avanzada, el paciente puede referir ver borroso por la mañana, y en estados finales compromete de forma importante la agudeza visual. Además de a envejecimiento, pueden asociarse a inflamación o a traumatismos corneales como una cirugía de facoemulsificación. Existe disminución de la celularidad endotelial, polimegatismo y agujeros negros en el mosaico endotelial al microscopio. En algunos casos el endotelio adquiere un aspecto de membrana grisácea reluciente por el pleomorfismo celular.



INTRODUCCIÓN

Figura 5: Córnea guttata vista en una lámpara de hendidura. A nivel del endotelio (cara interna de la córnea) se pueden apreciar las irregularidades o guttae.

2. TONOMETRÍA Y PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DE LA

CÓRNEA

2.1. HIDRODINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO

El humor acuoso se forma en los procesos ciliares que se encuentran en la parte posterior del iris, mediante tres procesos: difusión de solutos a través de las membranas celulares, ultrafiltración del plasma a través del endotelio fenestrado ciliar y secreción activa mediante trifosfato de adenosina. A continuación circula a través de la pupila hacia la cámara anterior, donde se reabsorbe por la red trabecular hacia el canal de Schlemm que finalmente lo drena a la circulación venosa (vía trabecular, dependiente de la presión intraocular (PIO)) y o por el iris, úvea y músculo ciliar hacia la circulación venosa de la coroides, del cuerpo ciliar y de la esclera (vía uveoescleral, independiente de la PIO). En condiciones normales se renueva completamente cada 90 minutos, a un ritmo de 0,01 ml/min aproximadamente. Su objetivo es dar tono al ojo y nutrir a los tejidos no vascularizados del segmento anterior del ojo (cristalino, endotelio corneal, etc). Así, la PIO está determinada por la tasa de producción y la tasa de drenaje del humor acuoso. Esta tasa de drenaje depende de la resistencia encontrada en los canales de drenaje y de la presión venosa episcleral, según la siguiente fórmula:

$$F = C \times (P_o - P_e)$$

Siendo F la tasa de drenaje del humor acuoso, C la facilidad de drenaje del humor acuoso, P_o la PIO en mmHg y P_e la presión venosa episcleral (76,77).

INTRODUCCIÓN

Los grandes estudios epidemiológicos han revelado una PIO media de 15,5 mmHg, con una desviación estándar de 2,6 mmHg. Esto ha conducido a la definición de la PIO "normal" como 2 desviaciones estándar por encima y por debajo de la media de la PIO, o aproximadamente 10-21 mm Hg. Sin embargo, aunque la PIO superior a 21 mm Hg se ha definido en el pasado como "anormal", esta definición tiene una serie de deficiencias. Se sabe que la PIO en la población general no está representada por una distribución gaussiana, sino que está sesgada hacia presiones más altas. Una PIO mayor de 22 mm Hg no representaría necesariamente anomalías desde el punto de vista estadístico. Varios estudios han indicado que entre el 30% y el 50% de los individuos en la población general que tienen neuropatía óptica glaucomatosa tienen PIO inicial de por debajo de 22 mm Hg (78).

La PIO en pacientes con glaucoma puede variar ampliamente, normalmente de 3-5 mmHg. Los patrones de fluctuación diurna se han dividido en varios tipos dependiendo del tiempo de presión máxima: mañana, día, noche o plano (es decir, poca variación diurna). La mayoría de los individuos manifiestan patrones similares de día a día. Este patrón de variación parece que no depende tanto del ritmo circadiano según las horas de luz sino en relación al tiempo de decúbito (79,80).

2.2. MEDIDA DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

2.2.1. Primeras referencias de la tonometría

La primera referencia de una medida de la PIO data del siglo X. El cirujano árabe At-Tabari describe una PIO elevada, medida de manera digital, en un paciente con ceguera brusca (posiblemente un glaucoma por cierre angular) (81). Más adelante, en el siglo XIV, Sams-ad-Din describe un cuadro completo de cierre angular relacionándolo con una subida de la tensión ocular (81).

INTRODUCCIÓN

2.2.2. Relación de la PIO con el glaucoma

La relación del glaucoma de ángulo abierto con el aumento de PIO crónico no fue descrita hasta el año 1622, por un oftalmólogo inglés: Richard Bannister, en un ojo ciego con la pupila arreactiva (81). El término “glaucoma” se acuñó para esta patología en el año 1823 por el oftalmólogo inglés Guthrie, que lo asoció a ojos con PIO alta (81). Antes ya se había usado este término para referirse a una catarata incurable por Aristóteles, posiblemente por el color blanco de ésta que es lo que quiere decir glaukos en griego (γλαυκός). Sin embargo, no fue hasta el 1705 cuando Brisseau en 1705 estableció la diferencia anatomopatológica entre el glaucoma y la catarata (81).

2.2.3. Primeros usos de la tonometría

En el 1826 William Bowman aconseja incluir la medida de la PIO por palpación dentro de un examen rutinario del ojo (82). No obstante, para la aparición de los primeros tonómetros habría que esperar a los años 1863 y 1865, cuando von Graefe y Donders inventaron los primeros tonómetros de indentación escleral. En 1867 se describió también el primer tonómetro de aplanación por Adolph Weber. Sin embargo, aún en el año 1872, grandes oftalmólogos como Snellen y Landolt recomendaban como el método de medida de la PIO más fiable la tonometría por palpación digital (83). Es conveniente recordar que en esos años aún no existía la anestesia tópica. La primera anestesia tópica ocular, de cocaína, llegaría en el año 1884. Un año más tarde, Imbert y Fick describirían los principios básicos de la tonometría (ley de Imbert-Fick), analizada en este trabajo más adelante (84).

2.2.4. Utilidad clínica

La principal utilidad clínica de la tonometría es medir la presión intraocular. Esto permite tratar una presión por encima de la fisiológica, que se ha relacionado ampliamente en la literatura con la aparición y desarrollo del glaucoma (85–87). Quizás el referente más importante sea el Estudio para el Tratamiento de la Hipertensión Ocular (OHTS), que demostró que una reducción de un 20% en el nivel de PIO limitaba la progresión a glaucoma a un 4,4% mientras que los que no recibían tratamiento tenían una progresión del 9,5% (88).

2.2.5. Tipos de tonómetros

2.2.5.1. Tonómetros de indentación.

El principio de la tonometría por indentación es el siguiente: una fuerza o peso se hunde más en un objeto más blando (el ojo con tono fisiológico) que en un objeto más duro (ojo con hipertensión ocular). El ejemplo más simple de este principio es la ya comentada tonometría por palpación digital, que consiste en presionar sobre el párpado con uno o dos dedos. Si la presión es baja, el dedo deforma el ojo más que si se trata de un ojo duro. En los primeros tonómetros de indentación, la fuerza se aplicaba sobre la esclera. Con el desarrollo de la anestesia corneal, se comprobó que la indentación de la córnea era más precisa.

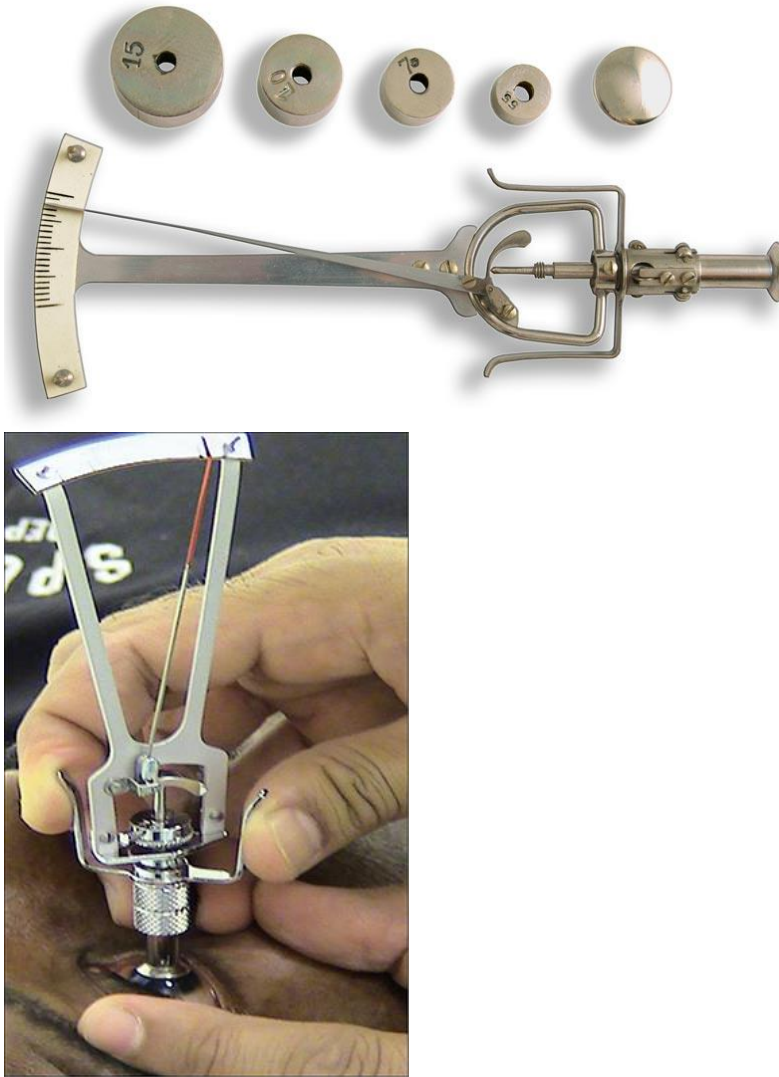
- Tonómetro de Schiøtz (Sklar Instruments, West Chester, PA)

Hjalmar Schiøtz, un médico noruego, desarrolló el primer tonómetro de indentación corneal fiable en el año 1905. En los siguientes 25 años, se refinó el diseño hasta convertirse en el más popular y ampliamente utilizado tonómetro de todo el mundo (figura 6).

INTRODUCCIÓN

Modo de utilización: el tonómetro de Schiøtz consta de un émbolo con un peso que puede variar de 5 a 15 g que flota en un depósito en la parte inferior y una placa que vagamente se ajusta a la curvatura de la córnea (89) (figura 7). El émbolo está unido a una palanca curvada que, cuando sube y baja el cilindro, se mueve a través de una escala lineal que representa valores logarítmicos. Cuando la placa del tonómetro se coloca sobre la córnea de un sujeto en decúbito supino, el émbolo se hundirá en la córnea en una cantidad inversamente proporcional a la presión interna en el ojo. Por cada 0,5 mm que el émbolo se hunde en la córnea por debajo del nivel de la placa, la aguja indicará un aumento de una unidad en la escala. Una tabla de conversión convierte la lectura de la escala en la PIO en milímetros de mercurio.

INTRODUCCIÓN



Figuras 6 y 7: Tonómetro de Schiøtz. Pesas de diferentes gramos y modo de utilización (90,91).

Ventajas:

- Su composición es completamente de metal y, por tanto, se puede esterilizar por autoclave o por medios químicos.
- Es portátil, por lo que puede ser llevado a la cama del paciente como al quirófano.

INTRODUCCIÓN

Inconvenientes:

- El paciente debe estar en posición decúbito supino o al menos la cabeza debe estar hacia atrás y paralela al suelo.
- Si el paciente mueve el ojo durante la medida, puede producirse una abrasión de la córnea.
- Hay que tener en cuenta que cuando el dispositivo está colocado sobre el ojo, es lo suficientemente pesado como para desplazar el humor acuoso. Por lo tanto, si el tonómetro se mantiene en el ojo o si se realizan mediciones repetidas, la PIO disminuye. De hecho, este fenómeno es la base de la tonografía, una forma de medir la resistencia de salida del humor acuoso.
- Como ocurre en los dispositivos basados en la indentación, si el ojo tiene una pared delgada y más elástica, el émbolo es probable que se hunda más profundamente en la córnea que si la pared es más gruesa (o más rígida). Esta propiedad de elasticidad de un ojo es conocida como rigidez escleral. Se describió que ojos miopes poseen una baja rigidez escleral; mientras que los hipermétropes tienen generalmente mayor rigidez escleral (92). Por lo tanto, el tonómetro Schiøtz subestima la PIO en un ojo miope y la sobrestima en un ojo hipermetrope.
- Dado que el émbolo está estrechamente unido al tonómetro, las lágrimas pueden ser atraídas por capilaridad, a la interfaz entre el cañón y el émbolo. Aquí, las lágrimas se pueden secar, aumentando la fricción entre el émbolo y el barril o incluso bloquear completamente el émbolo, por lo que el cilindro y el émbolo se deben limpiar entre usos.

INTRODUCCIÓN

- Tonómetro de Maklakoff

Fue inventado por el ruso Alexei Maklakoff en 1885 (figura 8). En este tonómetro corneal, la fuerza es el peso del propio tonómetro. A diferencia del tonómetro Goldmann que se describirá a continuación, la fuerza (es decir, el peso del tonómetro) es fija, y la PIO se determina por la variación en la zona de aplanamiento. Dicho con otras palabras, la PIO es inversamente proporcional al área de aplanación. Este tonómetro fue utilizado en toda Rusia y Europa del Este hasta hace relativamente poco tiempo. En ocasiones se le conoce como Tonomat.



Figura 8: tonómetro de Maklakoff (93).

Modo de utilización: La parte inferior del tonómetro se tiñe con tinta. Así, cuando el tonómetro se posa sobre la córnea la aplana, y la tinta en la placa se transfiere a la córnea. El área de aplanamiento se calcula a partir del diámetro del círculo teñido con la tinta. Esta área sirve para conocer la PIO mediante una conversión a través de un nomograma.

Ventajas:

- Es más económico que otros.

INTRODUCCIÓN

Inconvenientes:

- La gran fuente de error es que es difícil la determinación del diámetro aplanado. Si el ojo se mueve durante la medición, la tinta puede teñir un área más grande que el estrictamente necesario para lograr la aplanación; de esta forma al aumentar el denominador de la ecuación la PIO se verá subestimada. Comparado con el tonómetro de Goldmann, el Maklakoff subestima la PIO y tiene un mayor coeficiente de variación (CV) (89).
- No tiene en cuenta el grosor, la elasticidad y la compresibilidad de la córnea.
- Actualmente está en desuso.

Variaciones más actuales: el tonómetro de Posner-Inglima (1967) de indentación, utiliza el mismo principio que el tonómetro Maklakoff, pero el cuerpo del tonómetro es de plástico y desechable.

2.2.5.2. Tonómetros de aplanación

- Tonómetro de Goldmann

Actualmente se considera la medida *Gold Standard* de la presión intraocular. A diferencia del tonómetro anterior, en el que la fuerza es constante y la PIO se determina por la variación de la zona de aplanamiento, en el tonómetro de Goldmann varía la fuerza siendo constante la zona de aplanamiento. Los inventores, Goldmann y Schmidt asumieron que la Ley de Imbert-Fick era aplicable al ojo. Esta ley establece que la presión interna del fluido que actúa sobre la delgada membrana de una esfera es igual a la presión que es necesaria para aplanar una pequeña área de la membrana. En otras palabras, la fuerza externa aplicada sobre una esfera (E), es igual a la presión en la esfera (P) por el área aplanada (A).

INTRODUCCIÓN

$$E = P \times A$$

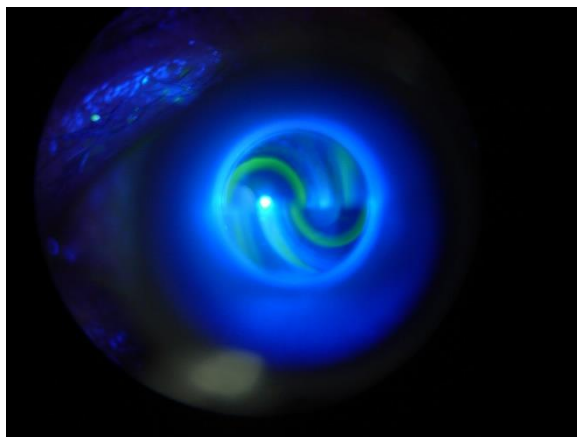
La aplicabilidad de la ley Imbert-Fick en el ojo está limitada por varias razones: 1) la ley precisa que la membrana en la que se desea medir la presión sea infinitamente delgada. Es evidente que las córneas tienen un espesor finito y variable entre individuos. 2) Que la membrana sea perfectamente elástica. Tanto la esclera como la córnea tienen una rigidez variable entre sujetos (94,95). 3) La ley precisa que la esfera (córnea, limbo y esclera) tengan unas propiedades elásticas homogéneas, al contrario de lo que ocurre, teniendo cada uno de estos tejidos una elasticidad diferente (96–98). Goldmann y Schmidt sabían de estas limitaciones y sin embargo se estimó que estos parámetros eran bastante similares entre los pacientes, en parte porque la cohorte que usó para realizar el calibrado del tonómetro fue una población muy homogénea de personas todas ellas de nacionalidad Suiza.

La superficie de aplanación del tonómetro de Goldmann tiene un área fija (7,35 mm²) con un diámetro de 3,06 mm. El tonómetro es cilíndrico y se encuentra en la parte superior de una varilla cuya base está conectada a un sistema de ejes y engranajes que proporcionan una fuerza de resorte controlada, la cual se modifica mediante una rueda en un lateral del dispositivo. El diámetro de 3,06 mm fue elegido específicamente por dos razones: la compensación de fuerzas contrapuestas y la simplificación de la conversión a milímetros de mercurio. El diámetro de 3,06 mm es el ideal para que se anulen las fuerzas de tensión superficial de la lágrima, que tienden a tirar de la punta del tonómetro hacia el ojo, y la fuerza de elasticidad de la córnea, que tiende a empujar la punta hacia afuera. Además con el área que se obtiene con dicho

INTRODUCCIÓN

diámetro, la fuerza generada por el resorte en gramos cuando se multiplica por 10 es exactamente igual al de la PIO en milímetros de mercurio.

Modo de utilización: Para su uso, es preciso iluminar la córnea con una luz azul cobalto una vez teñida con fluoresceína. En la zona de aplanamiento, la capa lagrimal que existe entre la córnea y la superficie de aplanación es empujada hacia fuera, formando un menisco en el perímetro de la superficie de la córnea aplanada. Un prisma de duplicación dentro de la punta divide este menisco circular en un arco superior e inferior. El momento exacto de aplanación ocurre cuando los arcos están alineados de modo que sus márgenes interiores contactan (figura 9). El observador con el tonómetro de Goldmann estima una PIO media entre la PIO sistólica y la PIO diastólica, pudiendo observarse estas variaciones en el ciclo al realizar la medida. El tonómetro se encuentra acoplado a una lámpara de hendidura y por tanto la presión es tomada en posición vertical. Debido a que la PIO es mayor en la posición supina que en la posición vertical se puede justificar parte de las diferencias que se observan entre estas medidas y aquellas que se obtienen con los métodos de indentación, la mayoría de ellas tomadas en decúbito supino.



INTRODUCCIÓN

Figura 9: Momento de aplanación con el tonómetro de Goldmann, cuando los márgenes interiores de los semicírculos formados por la fluoresceína contactan (99).

Ventajas:

- Es el *Gold Standard* casi desde los años 1950.
- Alta reproducibilidad inter e intraobservador (100,101).
- Más económico que nuevos tonómetros, y no precisa batería (102).

Inconvenientes:

- Precisa una calibración periódica (103).
- No tiene en cuenta las propiedades biomecánicas corneales (104).
- Subestima la PIO en ojos con córneas delgadas (105) y sobreestima la PIO en ojos con corneas más gruesas (94). El primero en describir esta relación de la PIO con TAG con el grosor corneal central (GCC) fue Ehlers y col (106), y fue corroborado después por Whitacre y col (94), y Herndon y col (107) y varios más (94,106,108,109). Posteriormente, el *Rotterdam Eye Study* (110) relacionó pacientes con glaucoma con córneas delgadas y ojos con hipertensión ocular con córneas más gruesas que la media. Finalmente, fue el *Ocular Hypertension Treatment Study* (87) el que demostró esta asociación, así como relacionó un grosor corneal fino como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de glaucoma.

INTRODUCCIÓN

- Tonómetro de Perkins

El tonómetro de Perkins (figura 10) es similar al Goldmann, pero no se coloca en la lámpara de hendidura. La fuente de luz está incorporada en el propio tonómetro (111). Su principal ventaja es que permite la toma de la PIO en pacientes encamados o que tengan dificultades para situarse frente a una lámpara de hendidura.



Figura 10: Tonómetro de Perkins (112).

- Tono-pen

El Tono-Pen se introdujo en 1988 y fue el primer tonómetro portátil disponible en el mercado (113). Este dispositivo utiliza el mismo principio físico que la TAG pero el área aplanada es mucho más pequeña (aproximadamente 1 mm de diámetro) (113). Su ventaja es que es utilizable en ambas posiciones vertical y supina y no depende de una fuente de corriente alterna. La medición se realiza de forma electrónica. Toma entre 4 y 10 mediciones, mostrando la media junto con el grado de variabilidad entre las medidas (114).

INTRODUCCIÓN

2.2.5.3. Tonómetro de Contorno Dinámico

El tonómetro de contorno dinámico (TCD) (Zeimer Ophthalmics, Port, Switzerland) o tonómetro de Pascal utiliza la ley de presión hidrostática (ley de Pascal) y la asunción de un contorno de la córnea uniforme para medir la PIO (figura 11).



Figura 11: Tonómetro de Pascal (115).

Modo de utilización: diseñado con una punta de diámetro de 10,5 mm con una superficie de contacto cóncava que se adapta a la córnea provocando una alteración mínima de esta (116–118) (figura 12). En el centro de la punta, el TCD incorpora un sensor piezorresistente con un diámetro de 1,7 mm (119). Debido al diseño cóncavo de la punta, y el hecho de que la PIO se mide mediante un sensor, no hay necesidad de que exista aplanación de la córnea. El tonómetro va montado en la lámpara de hendidura al igual que el TAG, funciona con pilas y no necesita fluoresceína, aunque sí anestésico tópico (118). Además del valor de la PIO, el TCD aporta un índice de fiabilidad representado por un valor “Q”. Valores menores o iguales a 3 son válidos, mientras que si este valor es de 4 ó 5 la medida no es válida (118).

INTRODUCCIÓN

Ventajas:

- Menor efecto de la córnea en la medición de PIO, ya que minimiza el efecto de resistencia de la córnea que puede existir debido al grosor o a una elevada viscoelasticidad (120). Varios estudios demuestran la independencia de la PIO tomada con DCT del GCC y la queratometría (121,122).
- Menos errores de medida, dado que el TCD realiza más de 100 tomas de PIO por segundo (por esto también se llama tonómetro de contorno dinámico).
- No precisa instilación de colirio de fluoresceína previa a la medida.
- Mayor precisión del TCD que la TAG o la neumotonometría en ojos de cadáveres (123).

En este estudio, Kniestedt y col aumentan la presión con una cánula en la cámara anterior de 16 ojos humanos enucleados y desepitelizados (con dextrano), y registran la PIO con estos tres tonómetros. A cualquier presión (de 5 a 58 mmHg) la medida de la PIO con el TCD se parecía más a la real, ejercida por la cánula y medida con el transductor de presión manométrico asociado, que la medida con la TAG o el neumotonómetro.

- Mayor concordancia intra e interobservador que la TAG (116), manteniendo una concordancia adecuada con la TAG, superior a otros tonómetros (116,124).
- Aporta la medida de la amplitud del pulso ocular (APO), dado que mide la PIO de forma continua, determinando una variación sinusoidal de la PIO, sincrónica a la frecuencia cardíaca (figura 13). La APO es la diferencia entre el nivel más bajo de la PIO (PIO diastólica) y el más alto (PIO sistólica) (118). Es posible que niveles elevados de APO, es decir, una gran diferencia entre la PIO “diastólica” y la PIO “sistólica”, se relacione con un daño vascular sistémico:
 - La APO se ha correlacionado con el índice de resistencia de los vasos retrobulbares, medido por ecografía Doppler (125).

INTRODUCCIÓN

- La APO está disminuida en pacientes con glaucoma normotensivo (en los que el nervio óptico se daña por isquemia) (126) y más alto en pacientes con hipertensión arterial (118) en comparación con individuos sanos.
- En pacientes con glaucoma, niveles más altos de APO parecen correlacionarse con un glaucoma menos agresivo (127). Y a la inversa, valores bajos de APO se correlacionan con un mayor empeoramiento del campo visual (128). La explicación aportada por ambos artículos es que los pacientes con el APO elevado presenten más daño arterial y más rigidez escleral y de la vasculatura coroidea, lo que les podría hacer más susceptibles al daño glaucomatoso.

Inconvenientes:

- Precisa de una batería que hay que sustituir de forma periódica.
- Requiere de más colaboración para la medida que la TAG (129).
- En casos con irregularidades corneales, obtener una medida con calidad alta requiere de varias tomas y no siempre es posible (129,130).

INTRODUCCIÓN

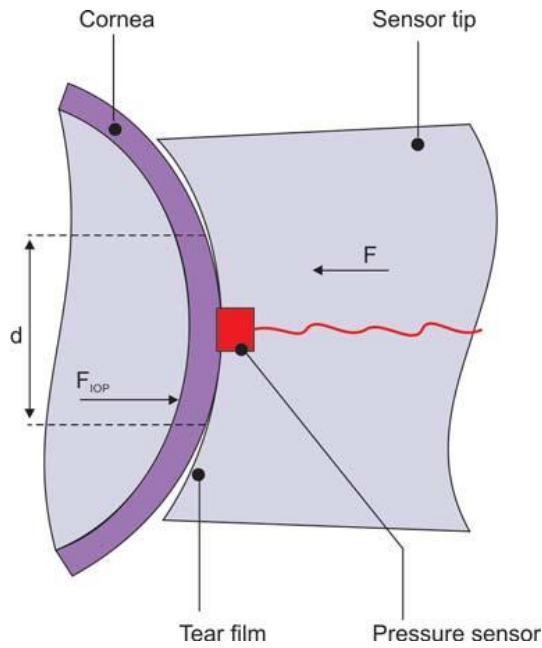


Figura 12: Contacto de la córnea (Cornea) con la punta del tonómetro (Sensor tip), que se produce durante aproximadamente 8 segundos, igualando la fuerza de PIO (F_{IOP}) con la fuerza generada por el tonómetro, calculada según el diámetro corneal en la zona de la medida (d) y registrada con el sensor del tonómetro (Pressure sensor).

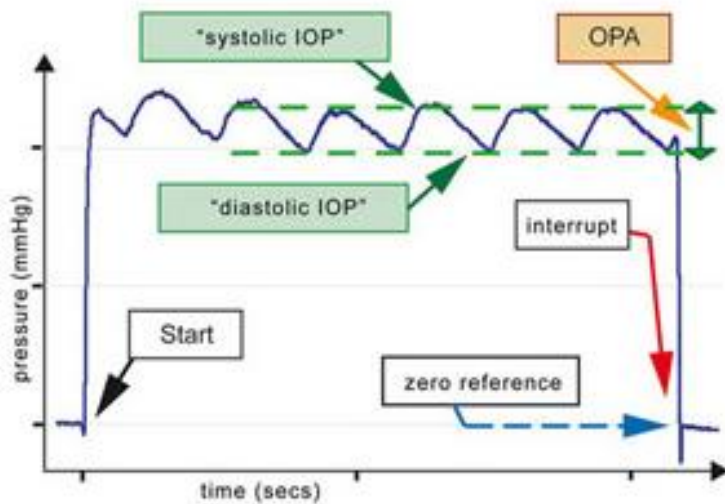


Figura 13: Ciclo de medida con el TCD a lo largo del tiempo (time), desde el comienzo (start) hasta el final (interrupt), mostrando la variación entre la PIO diastólica (diastolic IOP) y sistólica (systolic IOP), así como la diferencia entre ambas (OPA: ocular pulse amplitude) (131,132).

INTRODUCCIÓN

2.2.5.4. Tonómetro de aire o neumotonometría

El tonómetro de aire es un sistema de no contacto que traduce en PIO la fuerza que necesita una columna de aire para aplanar la córnea.

Modo de utilización: El chorro de aire va a alterar la superficie de la córnea, haciendo que los rayos de luz reflejados sean más paralelos. Aunque el grado de deformidad corneal con el chorro de aire es muy variable, se postula que la PIO se registra cuando el aire aplanar la córnea, que es el momento en el que más rayos de luz reflejados son paralelos.

Ventajas:

- Ningún material entra en contacto con el ojo.

Inconvenientes:

- Como se ha demostrado en algunos estudios, está altamente influido por el GCC y sus medidas tienden a sobreestimar la PIO respecto a la TAG (133,134).

2.2.5.5. Tonómetro de rebote

La base de la medida con este tipo de tonómetros consiste en una desaceleración de una pequeña sonda magnetizada, mediante un sistema de muelles coaxiales. Un ejemplo es el tonómetro I-Care (Tiolat Oy, Helsinki, Finland).

Modo de utilización: La sonda se acerca a 4-8 mm del ojo, sin haber instilado colirio anestésico, y se realiza la medida con el paciente mirando al frente.

INTRODUCCIÓN

Ventajas:

- Dado que no precisa anestésico tópico ni realiza un chorro de aire, es más fácil de realizar en niños que otras tonometrías (135).
- Es portátil.
- Al aplicarse a una superficie muy pequeña de la córnea puede permitir tomar medidas en córneas irregulares.

Inconvenientes:

- Se ha publicado que sobreestima la PIO cuando se compara con la TAG. Esta sobreestimación puede ser de alrededor de 1,30 mmHg (136).

2.3. INFLUENCIA DE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS CORNEALES EN LA MEDICIÓN DE LA TENSIÓN OCULAR

2.3.1. Anatomía de la córnea

La cara anterior de la córnea del adulto mide casi 12,5 x 11,5 mm (11-12,5 mm horizontal, 9-11,5 mm vertical) (137). El grosor promedio en el centro de la córnea es de aproximadamente 0,52 mm (520 μ m) según los tratados clásicos, medida que Goldmann asumió en su modelo para el desarrollo de su tonómetro. La periferia corneal es más gruesa y tiene un espesor aproximado de 650-700 μ m (137). Existen diferencias en GCC dependen del grupo poblacional: los ojos de los japoneses tienen córneas más delgadas que las de los ojos chinos y filipinos; los caucásicos, chinos, hispanos y los ojos de los filipinos tienen valores comparables de GCC;

INTRODUCCIÓN

mientras que las córneas de los afroamericanos son significativamente más delgadas que las de la raza hispana o caucásica (138,139). El tercio central de la córnea, denominado “zona óptica”, es casi esférico, con un radio de curvatura promedio de 7,8 mm. La superficie corneal posterior es casi esférica, calculándose su radio de curvatura en aproximadamente 6,8 mm (figura 14) (137).

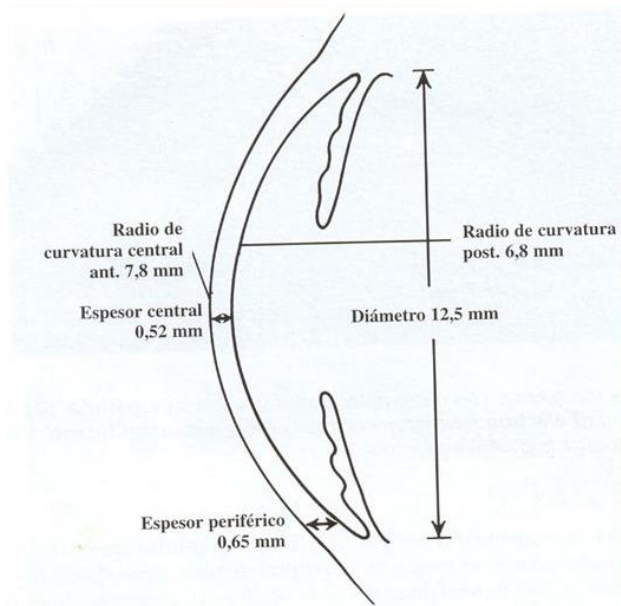


Figura 14: Medidas corneales (140).

En el recién nacido, la córnea es proporcionalmente grande, con un promedio de 10 mm en sentido vertical (141). El espesor de la córnea central en el recién nacido es de 585 μm , mientras que en la periferia varía entre 700 y 750 μm (142). La córnea continúa creciendo en diámetro y se aplana con la edad, alcanzando las medidas adultas prácticamente después del primer año de vida (143).

INTRODUCCIÓN

2.3.2. Histología de la córnea

La córnea está formada por cinco capas bien diferenciadas: epitelio, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio (figura 15).

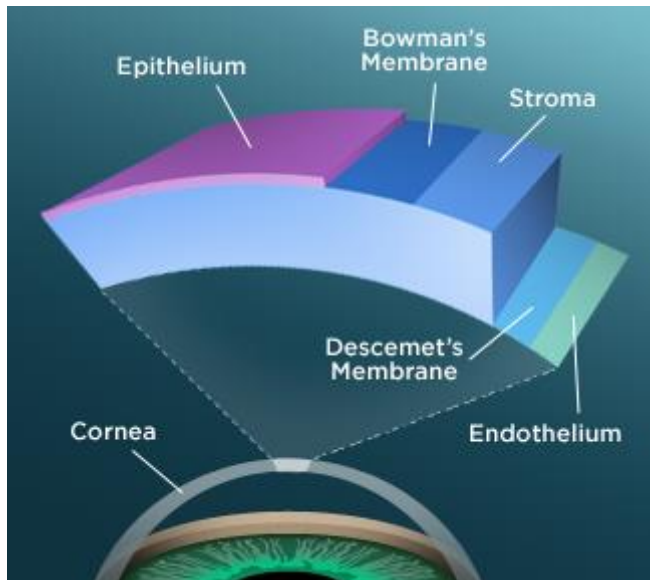


Figura 15: Capas de la córnea: epitelio (epithelium), capa de Bowman (Bowman's membrane), estroma (stroma), membrana de Descemet (Descemet's membrane) y endotelio (endothelium) (144).

- **Epitelio**

El epitelio corneal es un tejido epitelial escamoso poliestratificado, no queratinizado, compuesto aproximadamente de cinco estratos celulares. Lo forman tres tipos de células: células basales columnares, alares poligonales y superficiales planas. Las células superficiales planas constituyen dos capas. En el microscopio electrónico se observan células superficiales planas, hexagonales, unidas entre sí a través de límites celulares rectos, que muestran numerosas microproyecciones (microvellosidades y micropliegues) y presentan un glicocálix fibrilar extenso. Las microproyecciones intensifican la adherencia de la película lagrimal al glicocálix. Existen uniones estrechas alrededor de todos los bordes laterales de cada célula, que ejercen una función de barrera anatómica al paso de

INTRODUCCIÓN

sustancias al espacio intercelular. La capa de células alares tiene una profundidad de tres células; cuanto más superficial es la célula, más plano es su aspecto. Existe una extensa interdigitación de las células alares, con numerosas uniones desmosómicas. Las células basales, situadas a mayor profundidad, componen la única capa de células columnares que descansa sobre la membrana basal. Estas células son redondeadas en su superficie anterior y tienen núcleos ovales. Se trata de células mitóticamente activas, y las células hijas producidas se desplazan anteriormente para transformarse en células alares. Bajo la capa basal de células epiteliales y producida por ellas se encuentra una lámina o membrana basal. Tiene un espesor aproximado de 500 Amstrongs (Å). La membrana basal, junto con sus hemidesmosomas y fibrillas de anclaje, participa en la adherencia de las células epiteliales al estroma. Los hemidesmosomas unen las células epiteliales basales a la lámina basal y a las fibrillas de anclaje (145).

- **Capa de Bowman**

La capa de Bowman es una zona acelular, de 8 a 10 µm de espesor, situada debajo del epitelio. El margen anterior está limitado anteriormente por la membrana basal del epitelio y el borde posterior se mezcla con las fibras de colágeno anteriores del estroma. Mediante el uso de microscopia óptica, la capa de Bowman parece homogénea, pero la microscopia electrónica permite observar que está compuesta por fibrillas cortas de colágeno, dispuestas al azar. Estas fibrillas de colágeno tienen un diámetro aproximado dos tercios menor que las del estroma. En las porciones más profundas, estas fibrillas aumentan su diámetro y longitud y se transforman gradualmente en el estroma regular. Por otro lado, se ha constatado que la capa de Bowman carece de capacidad regeneradora cuando se lesiona. Durante la curación de la herida se forma una capa delgada, con una fina estructura idéntica a la de la capa de Bowman, sin embargo, esta capa secundaria no recupera su espesor original (145).

INTRODUCCIÓN

- **Estroma**

El estroma, que constituye aproximadamente el 90% del espesor corneal, consta fundamentalmente de fibras de colágeno, sustancia fundamental amorfa y células del estroma. Está compuesta principalmente de agua (78%) gracias a proteoglicanos que la mantienen por fuerzas osmóticas. Si secásemos la córnea, las fibrillas de colágeno serían aproximadamente el 80% del peso, la sustancia fundamental amorfa el 15% y los elementos celulares el 5%. Se sabe que las fibrillas de colágeno se disponen en 200 a 300 láminas paralelas que se entrelazan y cruzan entre sí de forma bastante regular en el estroma anterior, formando ángulos casi rectos en el estroma posterior. Las láminas discurren paralelas entre sí y paralelas a la superficie de la córnea, recorriendo cada una de ellas toda la longitud de la córnea. La disposición en capas de las fibrillas facilita la disección laminar de la córnea. Las fibrillas de colágeno del estroma corneal son pequeñas y uniformes, de aproximadamente 250-300 Å de diámetro (146). Estas fibrillas son más pequeñas que en ningún otro tejido del organismo y muestran bandas muy similares a las de otras fibras de colágeno. El colágeno tipo I es el predominante en la córnea. Los tipos V y VI suponen el 10% y el 25%, respectivamente (147), y también puede encontrarse el tipo III. El colágeno es relativamente estable, con escaso recambio anual. La sustancia fundamental que rodea las fibrillas de colágeno está compuesta principalmente por proteoglicanos. Los proteoglicanos son un tipo de glucoproteínas compuestas por cadenas peptídicas distintas del colágeno a las que se unen covalentemente cadenas laterales de oligosacáridos y glucosaminoglucanos (GAG). El queratán-sulfato y el condroitín-sulfato son los GAG más abundantes en el estroma, en una proporción de 3:1. La sustancia fundamental puede desempeñar un papel para mantener la disposición regular de las fibrillas de colágeno. En caso de edema del estroma, el tamaño de las fibrillas de colágeno no cambia, pero sí lo hacen el volumen de la sustancia fundamental y el espacio entre las fibrillas. El queratocito es la célula que predomina en el estroma. Por término medio hay

INTRODUCCIÓN

unos 2.430 en la córnea (148). Se trata de una célula grande y plana con varias prolongaciones grandes que se extienden más allá del cuerpo celular de forma estrellada. En respuesta a la lesión del estroma, los queratocitos emigran a la zona de la herida y se transforman en fibroblastos. Contribuyen a la formación de la cicatriz mediante proliferación y formación de colágeno (149). En el estroma normal se observa, además de los queratocitos, una pequeña cantidad de leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y macrófagos que se localizan entre las láminas de las fibras de colágeno (145). Del uso de la técnica de *Big Bubble* (gran burbuja) para la realización de la queratoplastia laminar anterior tipo DALK y su investigación ha surgido la descripción de una posible nueva capa corneal (figura 16), o al menos de una estructura diferenciada del resto del estroma corneal. Esta capa descrita por Dua (150), es una capa acelular, pre-Descemética, que se diseca del resto del estroma al inyectar aire en las capas profundas de la córnea durante la queratoplastia laminar anterior profunda, quedando adherida a la MD y está limitada a aproximadamente los 8 mm centrales de la córnea. Fuera de estos márgenes, el estroma corneal no parece presentar esta estructura diferenciada. La distancia interfibrilar en la capa de Dua es $9,64 \pm 7,74$ nm, muy parecida a la del estroma posterior $10,09 \pm 7,91$ nm, pero sin queratocitos, y presenta colágeno tipo VI (151). La existencia de esta capa, así como su implicación en la biomecánica corneal están aún por comprobar con más estudios (151).

INTRODUCCIÓN

- **Membrana de Descemet**

La MD tiene un espesor de aproximadamente 10 μm en los adultos y se trata de una lámina basal gruesa producida por el endotelio. La línea de Schwalbe señala el final de la MD. Está compuesta por una zona anterior en banda producida en el 4º mes de gestación, y una zona posterior homogénea, que se produce después del nacimiento, y su grosor aumenta con la edad. Contiene colágeno tipo IV (152), tipo VIII (153) y fibronectina (154). Periféricamente, en el ojo normal, aparecen engrosamientos localizados de la MD, que reciben el nombre de cuerpos de Hassall-Henle. A diferencia de la capa de Bowman, la MD se desprende del estroma con facilidad, y se regenera con rapidez tras una lesión (72).

- **Endotelio**

El endotelio corneal está constituido por una única capa de células planas hexagonales con localización posterior a la MD. Las células endoteliales presentan al nacer una forma más cuboidea, con una altura aproximada de 10 μm , pero con la edad se aplanan hasta una altura aproximada de 4 μm en los adultos. La densidad celular al nacer es de 3.500-4.000 células/ mm^2 , y disminuye con la edad hasta 2.500-3.000 células/ mm^2 , que es la celularidad media de una córnea adulta, con un total de 400.000 células aproximadamente (155). Por lo general, tras el nacimiento, no existe actividad mitótica en el endotelio. El hecho de que algunas células endoteliales mueran a lo largo de la vida, da como resultado una disminución gradual de la población celular endotelial con la edad. Cuando se produce una pérdida celular, las células vecinas cubren la zona que ha quedado vacía, dando como resultado un aumento de su tamaño y una disminución de la densidad celular. A pesar del enorme aumento de tamaño, las células endoteliales pueden conservar su función, incluso con densidades celulares de sólo 300-600 células/ mm^2 (72).

INTRODUCCIÓN

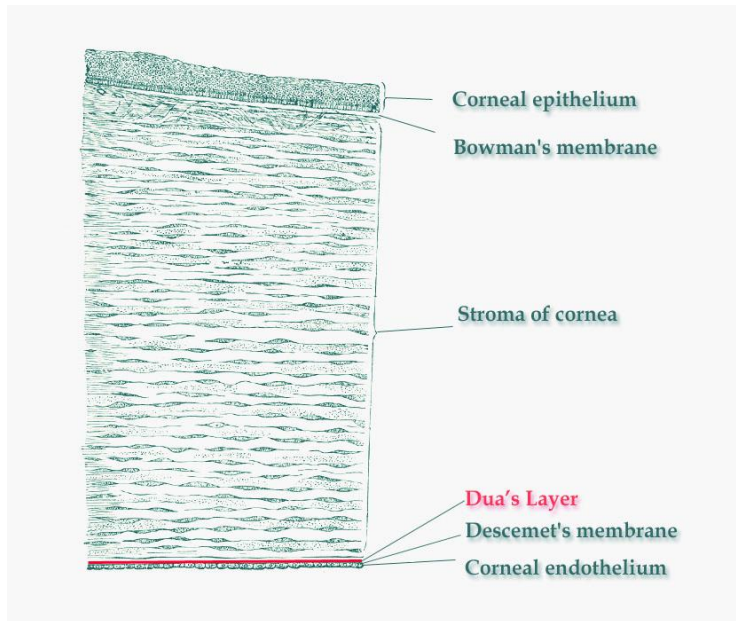


Figura 16: Capas de la córnea y localización de la capa de Dua (Dua's layer) (150).

2.3.3. Influencia de la paquimetría

La influencia de la paquimetría en la medida de la PIO con la TAG ha pretendido ser corregida con numerosas fórmulas:

❖ Fórmulas que realizan un ajuste numérico basado en el ajuste con constantes:

- En 1975 Ehlers y col (106) realizan un estudio manométrico con el que desarrollan un nomograma para el ajuste de la PIO medida con Goldmann según el GCC, más adelante modificado por Elsheikh y col (156):

$$\text{PIOe: } \text{PIOg} + 0,071 \times [520 - \text{GCC} + 0,526 \times (\text{PIOg} - 20)] \times [0,012 \times (\text{PIOg} - 20) + 1]$$

Dónde PIOe (PIO corregida con la fórmula de Elsheikh), PIOg (PIO con el tonómetro Goldmann) y GCC (grosor corneal central).

INTRODUCCIÓN

Se pueden destacar así mismo otras fórmulas que tratan de ajustar la PIO con el GCC, como las de:

- Kohlhaas y col (157) en 2006:

$$PIO_k = PIO_g + 23,28 - 0,0423 \times GCC$$

Donde PIO_k (PIO según Kohlhaas), PIO_g (PIO con el tonómetro Goldmann) y GCC (grosor corneal central).

- Chihara y col (158) describieron también otra fórmula para intentar corregir la PIO con el GCC en 2008:

$$PIO_c = \frac{PIO_g + 4,15}{\left(\frac{19,09 \times GCC^2}{A (\mu) \times (R \times 10^3 - GCC/2) \times 10^4} + 1 \right)}$$

Dónde PIO_c (PIO según la fórmula de Chihara), GCC (grosor corneal central), A es una constante y R (radio de curvatura corneal en mm).

- ❖ **Fórmulas que se basan en el ajuste con cálculos matemáticos más complejos que incluyen el área de contacto con el tonómetro y el coeficiente de Poisson:**

- La fórmula de Orssengo y Pye, 1999 (159).

$$PIO_{op} = PIO_g \times \frac{B}{B_c - C_c + C}$$

En dicha fórmula, B se obtiene según:

$$B = \frac{0,6\pi R (R - GCC/2000) \sqrt{1 - v^2}}{\left(\frac{GCC}{1000} \right)^2}$$

INTRODUCCIÓN

Dónde R es el radio de curvatura corneal, GCC el grosor corneal central y ν el coeficiente de Poisson, tomado este último como 0,49 asumiendo que el tejido corneal es casi incompresible.

Y C se obtiene como:

$$C = \frac{\pi R (R - \text{GCC} / 2000)^2 \times (1 - \nu)}{A \times \frac{\text{GCC}}{1000}}$$

Dónde A es el área de contacto con el tonómetro = 7,35 mm² y el resto de constantes los mismos que en la fórmula para hallar B.

- Modelo de Elsheikh y col en 2006 (160), validado experimental y clínicamente (156). Tiene en cuenta los parámetros anteriormente descritos de forma combinada y la edad:

$$\text{PIOe} = \frac{\text{PIOg}}{A_{\text{GCC}} \times A_{\text{R}} \times A_{\text{edad}} \times A_{\text{PIOg}}}$$

Dónde:

$$A_{\text{GCC}} = 0.68 (\text{CCT} - 0.520)^2 + 1.12 (\text{CCT} - 0.520) + 1$$

$$A_{\text{R}} = 1 - 0.06 (R - 7.8)$$

$$A_{\text{edad}} = 0.3 \times 10^{-6} \text{ edad}^3 - 88 \times 10^{-6} \text{ edad}^2 + 0.0085 \text{ edad} + 0.815$$

$$A_{\text{PIOg}} = 1.427 (\text{IOPG} + 3.373)^{-0.119}$$

No obstante, otros autores creen que, además de ser complejas, ninguna fórmula es adecuada para la práctica clínica habitual (106). Para comprobarlo, analizan la exactitud de los nomogramas y fórmulas previas, y la influencia de la curvatura corneal. Por un lado,

INTRODUCCIÓN

demuestran que la curvatura corneal no influencia la medida con Goldmann. Por otro, observan que la aplicación de los nomogramas de Ehlers o de Orssengo y Pye sobreestiman la PIO en pacientes con córneas finas y la infraestiman si esta es más gruesa de la media. Dicho de otra manera, en pacientes con paquimetrías finas las fórmulas nos darán valores de PIO más altos de la realidad y al revés con córneas gruesas. En cierta manera realizan un “exceso de corrección”. Por tanto, según estos autores, ninguna fórmula es óptima para la corrección de la PIO medida con la tonometría de aplanación Goldmann (TAG). Algunos estudios secundan esta hipótesis, como el de Feltgen y col (161), quienes miden, antes de una cirugía ocular, la PIO con el tonómetro Perkins (tonómetro de aplanación similar al Goldmann pero portátil), el GCC y la presión manométrica “real” con una cánula en el interior del ojo. Concluyen que no hay un error sistemático en la medida de la PIO con el tonómetro de aplanación debido al GCC, siendo las diferencias entre la PIO real y la medida con Perkins no dependientes del GCC, a pesar de intentar corregir el error con diferentes fórmulas. Un año más adelante, Kohlhaas y col (157) realizan otro estudio manométrico con un sistema cerrado (critican que el estudio de Feltgen y col era con un sistema abierto que puede hacer que se pierda humor acuoso y con eso falsear la medida de la PIO). Aun así, vuelven a comprobar que no hay relación de la medida con el tonómetro Perkins con la curvatura corneal o la longitud axial. Demuestran que una fórmula: $\Delta \text{PIO} = (-0.0423 \times \text{GCC})$ y una tabla de corrección de “Dresdner” sirven para realizar el ajuste de la PIO con el GCC. La guía de la Sociedad Europea de Glaucoma (cuarta edición) indica que no hay acuerdo en un algoritmo que corrija la TAG con el GCC (162). Artículos recientes coinciden en señalar este hecho y demuestran, además, que el usar un algoritmo puede significar introducir nuevos errores en lugar de corregirlos (87,163–167).

INTRODUCCIÓN

Por otro lado, es conocido que la paquimetría fina, es decir, un grosor corneal central (GCC) menor se ha relacionado, principalmente en el OHTS, con un mayor riesgo de desarrollar glaucoma, siendo un factor de riesgo independiente (87). Un GCC menor parece ser un factor de riesgo predictor de la afectación del campo visual en pacientes con glaucoma preperimétrico (168).

En un modelo multivariante que incluía la PIO, el GCC fue el componente del modelo predictivo más importante. Este hallazgo fue validado en el Estudio para la prevención Europea de Glaucoma (EGPS: *European Glaucoma Prevention Study*) (86); cada 40 μm de adelgazamiento corneal central se relacionó con un aumento del riesgo 2 veces mayor de desarrollar glaucoma durante más de 5 años (87). En un estudio con 11 años de seguimiento, Leske y col (85) encontraron que el GCC al inicio del estudio fue un factor predictivo significativo de la progresión del glaucoma, pero no en aquellos con una PIO basal más baja. Sin embargo, Chauhan y col (169) encontraron que en pacientes con glaucoma de ángulo abierto no hubo una relación consistente entre el GCC y el campo visual o la progresión del daño disco óptico en un análisis univariado y en un análisis multivariante.

Es posible que la disminución del grosor de la córnea se asocie con una esclera más delgada y, como se ha comprobado en ojos miopes de animales con una esclera más delgada, exista un adelgazamiento de la esclera posterior, con una distribución y contenido de colágeno y de GAG diferente a los ojos normales. Esto condiciona una menor rigidez del tejido escleral y una menor resistencia a la fuerza generada por la PIO sobre las paredes del globo ocular (170).

2.3.4. Influencia del astigmatismo y la curvatura corneal

En pacientes con astigmatismo elevado la imagen del menisco de fluoresceína obtenida con la TAG va a ser elíptica en lugar de 2 semicírculos claros. Para obtener una lectura precisa con el

INTRODUCCIÓN

TAG en estas condiciones, se debe girar el prisma de forma que la marca del soporte del prisma se establece en el meridiano menos curvo de la córnea (a lo largo del eje negativo) (171). Otra opción descrita es realizar dos medidas a 90° cada una y hallar la media de ambas (172).

Por otro lado, en las córneas con menor radio de curvatura, es decir cuando la potencia dióptrica corneal (K) es más elevada, como en el queratocono, la fuerza que hay que aplicar con la TAG para aplanar la córnea es mayor, lo que provoca una sobreestimación de la PIO (94). Shimmyo y col publican una fórmula para corregir la PIO tomada con TAG que introduce el GCC y el radio de curvatura corneal medio (173):

$$P = T (550 - \text{GCC}) / 18.1e - 0.0122 \times T + 0.8(r - 7.848837)$$

Dónde: P es la PIO corregida, T: PIO medida con TAG, GCC: grosor corneal central, y r: radio de curvatura medio.

No obstante, más recientemente, Cerruti y col y Özcara y col han demostrado que no existe una relación significativa o dependencia de PIO tomada con TAG y la queratometría (121,122). Saenz-Francés y col también encuentran que la curvatura corneal no afecta a la medida de la PIO con la TAG o el TCD (174).

2.3.5. Influencia de la biomecánica corneal

2.3.5.1. Concepto de biomecánica corneal

La córnea es la primera estructura transparente que se encuentra la luz en su llegada al ojo a través de la cuál entra al sistema visual. La principal característica de la córnea es su transparencia y su poder refractivo que constituye más de 60% del poder refractivo total del ojo (175). Esta característica se debe a que las fibrillas de colágeno que componen la córnea

INTRODUCCIÓN

(tipos I, IV y V) (176,177) tienen un diámetro de aproximadamente 10 a 20 nm, mientras que la longitud de onda de la luz es 500 nm (178); y a que entre cada fibrilla de colágeno existe una distancia fija de 20 nm. Por otro lado, sin embargo, esta distancia entre las fibras, así como la cantidad de proteoglicanos y otros componentes de la matriz extracelular, confieren a la córnea las propiedades biomecánicas o viscoelásticas. Decir que un tejido tiene propiedades viscoelásticas significa que presenta elementos tanto de elasticidad como de viscosidad. La elasticidad de un material se refiere a la capacidad de una sustancia para deformarse de forma reversible bajo estrés. Por otro lado, la viscosidad indica en qué medida un fluido se resiste a fluir cuando sobre él se ejerce una fuerza. Los materiales con características de viscosidad fluyen cuando una fuerza es aplicada sobre ellos pero luego no recuperan su forma original cuando esa fuerza se deja de aplicar (179).

Por tanto, los materiales viscoelásticos presentan propiedades tanto de viscosidad como de elasticidad, lo que resulta en una disipación de energía cuando se aplica una fuerza. La energía que se pierde en este proceso de disipación se llama histéresis.

- **Módulo de Young**

Para hacer más fácil la comprensión de este término físico consideremos un ejemplo. Es fácil entender que un tonómetro de aplanación necesite más fuerza para aplanar una córnea gruesa que una fina. Como analogía, es fácil entender que es más sencillo doblar un palillo solo que tres palillos juntos. El concepto de elasticidad es más complejo, pero sería la base de por qué es más difícil doblar un palillo que una vara de acero de las mismas dimensiones (179). Este parámetro se mide en Física específicamente con el módulo de Young, también llamado el módulo de elasticidad. Se define como la relación entre la fuerza (carga por unidad de superficie) y la tensión (desplazamiento por unidad longitud). Continuando con la comparación previa, el acero tiene un módulo de Young mucho mayor (200000 MPa) que la madera (W

INTRODUCCIÓN

10000 MPa); por lo tanto, si todos los demás parámetros son los mismos, es mucho más difícil de deformar una estructura de acero que de madera. Hasta la fecha, no hay datos concluyentes y consistentes de la magnitud de las propiedades biomecánicas de la córnea. Los valores reportados de módulo de Young en la literatura varían de 0,01 a 10 MPa (180–182). Liu y col (179) demuestran que cuando el módulo de Young para una córnea es de 0,19 MPa, el modelo predice que un 10% de diferencia en el grosor corneal daría lugar a un 0.87 mmHg de diferencia en la medición de la PIO. No obstante, con un módulo de Young de 0,58 MPa, el modelo predice una diferencia de 2,63 mmHg en la medición de la PIO para el mismo 10% de diferencia en el grosor de la córnea. Es decir, que si la elasticidad de la córnea es mayor, la influencia del GCC en el resultado de la PIO medida con la TAG es más notoria.

2.3.5.2. Formas de medir la biomecánica corneal.

2.3.5.2.1. *Ex-vivo*

Este tipo de evaluación implica la realización de pruebas en córneas o fragmentos de córnea extraídos del globo ocular. El análisis de las propiedades biomecánicas de la córnea se obtiene mediante la exposición de tejido corneal a la tensión en condiciones controladas con una humedad constante (96,183,184). Mientras que este tipo de investigación permite la realización de distintas pruebas, la naturaleza de la prueba *ex-vivo* introduce la posibilidad de error por una orientación errónea de las fibrillas y por la presencia de condiciones de humedad diferentes al ojo.

A pesar de sus debilidades, el ensayo *ex-vivo* ha confirmado con éxito algunos principios biomecánicos:

INTRODUCCIÓN

- La córnea exhibe una tensión no lineal con endurecimiento progresivo a altas tensiones, según describió Shin y col (183), en un estudio con 14 córneas humanas.
- La respuesta viscoelástica sigue un patrón no lineal, como muestran los resultados en pruebas con córneas aplicando diferentes cargas de fuerza en un rango variable de tensiones, aumentando la rigidez corneal con el estrés ejercido (184).
- La córnea no es homogénea en cuanto a la deformabilidad y a la tensión que presenta, sino que la zona periférica es más rígida que la central, debido a diferencias entre la orientación y el número de fibrillas de colágeno (96).
- La parte anterior de la córnea, en concreto el 40% anterior de esta, es la parte más resistente, al menos un 50% más resistente que el 60% posterior (185).
- Las propiedades biomecánicas de la córnea *ex-vivo* dependen de la edad, dado que la rigidez corneal aumenta con la edad del paciente, de forma no lineal, al menos entre los 50 a 95 años (156).

2.3.5.2.2. *In-vivo*

2.3.5.2.2.1. OCULAR RESPONSE ANALYZER (ORA)

El analizador de respuesta ocular (ORA, de sus siglas en inglés) (Reichert, Rochester, NY), analiza tanto la PIO como las propiedades biomecánicas de la córnea.

Consiste de cuatro componentes: un emisor de luz infrarroja, un detector de intensidad de luz, una bomba de aire, y un transductor de presión (186).

Modo de utilización: Durante la medida, que dura 20 milisegundos, un pulso de aire provoca una depresión de la córnea hacia dentro, desde la convexidad inicial en reposo a una leve

INTRODUCCIÓN

concauidad, pasando por una primera fase de aplanación (P1 o “In signal peak” en figura 17). Cuando, tras unos milisegundos, el pulso de aire cede, la córnea vuelve a su estado convexo inicial, pasando por un segundo estado de aplanación (P2 o “Out signal peak” en figura 17). Un sistema de detección electro-óptico, que analiza los 3 mm de córnea central, es capaz de detectar esos 2 momentos de aplanación, dado que en esos momentos la reflexión de la luz es máxima, y registra a qué presión ocurren (179,187).

- Medida de la histéresis corneal:

La diferencia en las presiones P1 y P2 en los dos puntos de aplanación es la medida de la histéresis corneal (HC). Esta lectura es menos dependiente del grosor corneal que las lecturas que se toman con otras formas de dispositivos de aplanación, dado que los sensores del sistema minimizan el efecto de este mediante su análisis. La HC representa la viscoelasticidad de la córnea:

Si el comportamiento de la córnea fuese el de un material elástico, ambos valores de PIO en los picos (P1 y P2) serían iguales, y el valor de la HC sería de 0, pero al tratarse de un material viscoelástico, necesita un tiempo para alcanzar su configuración de equilibrio. Esto determina que se obtengan dos valores de PIO diferentes en los dos momentos de aplanación (188).

- Medida del Factor de resistencia corneal:

El factor de resistencia corneal (FRC) se calcula según la fórmula $FRC = P1 - 0,7 \times P2$, y representa la resistencia global de la córnea para ser aplanada (189).

Por tanto, la HC, que para calcular no aplicamos ninguna constante, y el FRC, en el que sí usamos constante (0,7) miden, respectivamente, los componentes de resistencia estática y dinámica de la córnea. Ambas resistencias reflejan parte de las propiedades viscoelásticas de la córnea. Así, mientras que la HC refleja la parte de energía que es

INTRODUCCIÓN

absorbida por los componentes de matriz extracelular (GAG y proteoglicanos) de la córnea, y depende del tiempo (190,191), para el cálculo del FRC influye solo la fuerza aplicada, de manera que esta es proporcional a la deformación de la córnea (188,192).

Relación de la HC y FRC con factores demográficos:

- La HC es reproducible en individuos sanos (193) y es muy parecida en el ojo izquierdo y derecho del mismo paciente (194). Shah y col (195) describieron una HC promedio de 10,7 en 207 ojos normales, con una edad media de 62 años. Por su parte, Carbonaro y col (196) demostraron una HC media de 10,24, medida en 264 pacientes sanos con una media de edad de 54,1 años. Ambas medidas, que incluyeron un gran número de ojos, son, similares. El FRC medio en población sana descrito en varios artículos presenta valores de 9,9-10,5 (197–199)
- La HC y el FRC no cambian a lo largo del día según el ritmo circadiano (200–205), al igual que parece que ambos parámetros no cambian con la edad (203–205). No obstante, existen trabajos que refutan esta idea y demuestran un descenso de estos parámetros con los años (204,206,207), lo cual es algo paradójico, ya que está descrito que aumente la rigidez de la córnea con la edad, debido al *cross-linking* (uniones químicas entre proteínas) inducido por la glucosa (208–210).
- No existen diferencias entre el sexo masculino y femenino (211–213), aunque un estudio pone en duda estos hallazgos y describe valores más altos en mujeres (214).
- La raza negra presenta valores menores de HC y FRC respecto a la raza caucásica en un estudio aislado (215). En pacientes con glaucoma, Haseltine y col (138), así como Detry y col (216) encontraron que los afroamericanos

INTRODUCCIÓN

presentaban un GCC y una HC inferior a pacientes hispanos y caucásicos de manera significativa.

- Existe una relación inversa entre la PIO medida con TAG y la HC (202,217,218).

Además de parámetros biomecánicos, el ORA aporta dos medidas de PIO, la IOPg y la IOPcc. El dispositivo es capaz de medir la PIO a través de un sensor que detecta la córnea cuando está aplanada en respuesta a un chorro de aire generado por el dispositivo y dirigido de forma perpendicular a la córnea. Estos puntos de aplanación (P1 y P2) se miden gracias a un haz de luz que se dirige de forma oblicua a la córnea y el sistema detector de colimación electro-óptico capta únicamente los rayos coaxiales recibidos, registrando la curvatura corneal en el área central de 3 mm de diámetro en el proceso de los 20 milisegundos que dura la medida. Cuando la córnea está plana, la reflexión de la luz alcanza su máximo y se detecta por el sistema representándose como un pico.

- Medida de la IOPcc:

La IOPcc es la PIO compensada con la córnea (la llamaremos IOPcc de sus siglas en inglés). El sistema calcula esta variable según la fórmula $IOPcc = P2 - K \times P1$, siendo K una constante que equivale a 0,43. El significado teórico que se le atribuye es que, al incluir la resta entre P2 y P1, que es la HC, elimina la influencia de la córnea en la medida de la PIO.

-Medida de la IOPg:

El ORA aporta además una PIO “correlacionada con Goldmann” (IOPg de sus siglas en inglés) que es la media entre P1 y P2 (187). En este caso, el significado teórico es aportar una PIO aproximada a la aportada por la TAG, dado que es el *Gold Standard*.

INTRODUCCIÓN

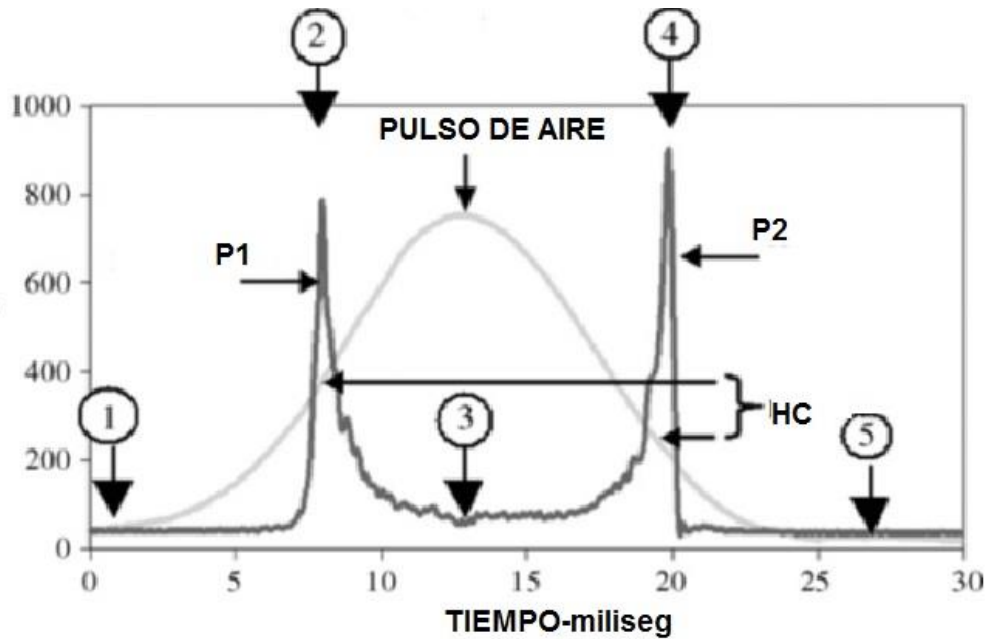


Figura 17: Diagrama de señal obtenido mediante el analizador de respuesta ocular (ORA). Estando la córnea en reposo (convexa, 1), el dispositivo libera un pulso de aire al ojo, lo que provoca que la córnea se mueva hacia adentro alcanzando un estado de aplanación (P1) en el momento en el que la córnea se aplan por primera vez (2). Milisegundos después de la primera aplanación, estando la córnea cóncava (3) la presión desciende y la córnea pasa nuevamente por un segundo estado de aplanación (4) a una determinada presión (P2), retornando posteriormente a su estado de curvatura convexa habitual (5). La histéresis corneal (HC) es la diferencia entre P1 y P2. La IOPg es la media entre P1 y P2.

2.3.5.2.2.2. CORVIS

El tonómetro Corvis (Oculus, Wetzlar, Alemania) posee un topógrafo corneal con imagen Scheimpflug de alta velocidad (4.330 fotogramas por segundo) y con una cámara ultra lenta con el que es capaz de registrar las imágenes transversales de la córnea durante la deformación provocada por un flujo de aire dirigido a la córnea emitido por el aparato. El aire-jet del tonómetro obliga a la córnea a pasar de una convexidad a una concavidad a través de

INTRODUCCIÓN

cuatro fases. La fase de profundización o *ingoing* (1) muestra el paso de la córnea a un estado de aplanación, seguido poco después por lo que se describe como una fase de oscilación (2) donde la córnea está cóncava, antes de que finalmente pase a la siguiente fase (3), que cuenta con un segundo punto de aplanación antes de que la córnea regrese a su estado de reposo natural (4) (219).

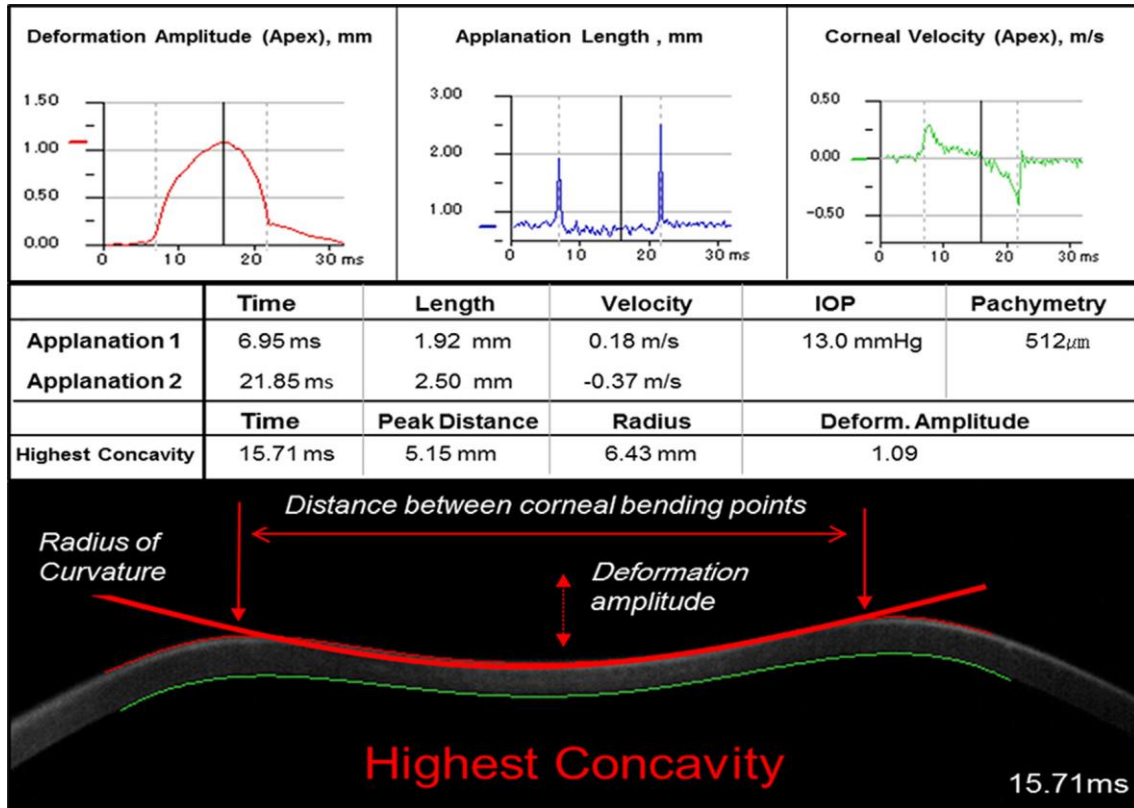


Figura 18: Imagen obtenida tras la realización de un examen con Corvis en un paciente sano que muestra la amplitud de deformación (*deformation amplitude*), la distancia entre los puntos de curvatura/flexión de la córnea (*distance between corneal bending points*), la longitud de aplanación (*applanation length*), la velocidad corneal (*corneal velocity*) así como la PIO y la paquimetría. La imagen Scheimpflug muestra el punto de máxima concavidad, en el que se recogen la amplitud de deformación y el radio de curvatura.

INTRODUCCIÓN

Los datos aportados por el Corvis reflejan la respuesta biomecánica de la córnea durante el tiempo según los siguientes parámetros:

- Tiempo (tiempo en alcanzar aplanación).
- Longitud (la longitud del segmento aplanado desde el reposo hasta el punto de máxima concavidad, en una imagen Scheimpflug).
- La velocidad (velocidad de la córnea desde el reposo a la aplanación).

Así como las siguientes características en el punto más alto de la concavidad (figura 18):

- El tiempo en llegar al punto de máxima concavidad.
- La amplitud de deformación.
- La distancia entre los puntos de curvatura/flexión de la córnea.
- El radio cóncavo de curvatura.

Además, el Corvis también proporciona datos de PIO y de paquimetría corneal, esta última medida con las imágenes Scheimpflug. Lee y col describen con el Corvis que los ojos con glaucoma necesitan menos tiempo que los controles para alcanzar la máxima concavidad, es decir, una menor resistencia al cambio tras el pulso de aire, con una correlación baja con el GCC y la PIO, algo corroborado con otros estudios (220-223).

El radio cóncavo de curvatura y la velocidad de aplanación disminuye respecto al estado preoperatorio tras la realización de un LASIK, según publican Hassan y col, quienes señalan además que los ojos operados de LASIK tienen córneas con menor resistencia al cambio (219).

La edad se relaciona con el tiempo en llegar al punto de máxima concavidad según Valbon y col (224). Estos autores evalúan los parámetros aportados por el Corvis y analizan si están relacionados con la edad. Así, el único en el que se observa una relación significativa es el tiempo en el que se tarda en alcanzar la máxima concavidad, más elevado cuanto mayor sea el valor de la edad.

INTRODUCCIÓN

En cuanto a la medida de la PIO en relación a la TAG, los estudios muestran resultados dispares. Bak-Nielsen y col y Hong y col demuestran que el Corvis infraestima la PIO comparando con la TAG (225), sobre todo con PIOs altas (226). Sin embargo, dos artículos publicados por Lanza y col demuestran que el Corvis sobrestima la PIO en comparación con la TAG (227,228).

2.3.5.2.2.3. Diferencias entre el ORA y el Corvis:

Aunque el ORA y el Corvis miden la biomecánica corneal, lo hacen de manera diferente y proporcionan parámetros distintos, por lo que no se pueden comparar los resultados de las medidas con ambos tonómetros de forma directa.

El Corvis usa un pulso de aire continuo para deformar la córnea, siendo la presión de aire aplicada constante durante la evaluación. Por el contrario, el ORA toma la medida mediante un pulso de aire emitido que va aumentando hasta alcanzar la deformación corneal final. No obstante, para una mejor comprensión de los parámetros analizados con el Corvis, se podría decir que las córneas con menos viscoelasticidad, que presentan menos dificultad para la deformación tras el pulso de aire y que tendrían una menor HC en el ORA, mostrarían con el Corvis un menor tiempo para alcanzar aplanación, una mayor longitud del segmento aplanado corneal, una mayor velocidad de la córnea en movimiento durante aplanación, una mayor deformación de amplitud así como un radio cóncavo de curvatura más amplio.

En un trabajo publicado recientemente, Matsuura y col (229) analizan ambos tonómetros y encuentran que las medidas de la biomecánica corneal del ORA (HC y FRC) presentan una mayor reproducibilidad que las aportadas por el Corvis (mayor coeficiente de correlación intraclase y menor coeficiente de variación).

INTRODUCCIÓN

2.3.5.3. La relación entre biomecánica corneal y glaucoma

2.3.5.3.1. Histéresis corneal

Hagamos una analogía de la HC del ojo con un amortiguador. Ojos con una elevada HC serían comparables a tener un buen amortiguador, acomodando los cambios en la PIO de forma lenta y adecuada, al contrario de un ojo con baja HC en el que un cambio de la PIO le sometería a un mayor estrés dinámico, incluso dañando en mayor medida el nervio óptico (230).

La relación entre la HC y glaucoma radica se ha establecido a partir de estudios de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) que presentaban una disminución de este parámetro respecto a controles sanos (231–235). En pacientes con GPAA asimétrico se ha demostrado que el ojo con peor campo visual presentaba una menor HC, independientemente de la PIO y el GCC (236). Varios estudios han relacionado una baja HC con un empeoramiento del campo visual (237,238). En ambos estudios esta relación es independiente del GCC. Medeiros y col (238) demuestran que cada 1 mmHg de disminución de la HC sobre la línea basal se asoció con un 0,25% de alteración del *visual field index* (VFI) anual ($P < 0,001$). De Moraes y col (239) también demuestran en un estudio de cohorte retrospectivo con 153 pacientes que bajos valores de HC se asocian con tasas más rápidas de progresión del glaucoma, dando mayor peso a la HC que al GCC. Además, un estudio prospectivo reciente revela que por cada mmHg menos de HC, la pérdida de CFNR medida con OCT es 0,13 micras/año más rápida (240). No obstante, existe un estudio en el que Narayanaswamy y col (241) compararon la HC en pacientes con GPAA y glaucoma por cierre angular primario (GCAP) en 443 pacientes chinos. Tras ajustar por edad, sexo, y PIO con TAG, la HC fue significativamente más baja sólo en los ojos con GCAP en comparación con los ojos normales (9,4 vs. 10,1 mmHg; $P = 0.006$). No se encontraron diferencias entre la HC de sujetos sanos y sujetos con GPAA. Por lo que más estudios son necesarios para ver la relación exacta de la HC con el GPAA.

INTRODUCCIÓN

A tenor de la literatura publicada sí que parece más clara la relación de la HC con el glaucoma normotensivo (GNT). Distintos investigadores han demostrado que la histéresis corneal es significativamente menor en los pacientes con GNT en comparación con los sujetos sanos, sin diferencias en el GCC (234,242,243).

Del mismo modo, se ha demostrado que pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo presentan una menor HC que pacientes con GPAA (244,245), al igual que pacientes con glaucoma congénito (246).

En resumen, parece existir evidencia suficiente como para, al menos, tener en cuenta la HC a la hora de establecer el pronóstico de un paciente con glaucoma de cualquier etiología.

2.3.5.3.2. Factor de resistencia corneal

De forma paralela, se ha descrito un menor FRC en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma pseudoexfoliativo que en pacientes controles (247,248). Así, este menor FRC continúa siendo menor que en pacientes controles aún después de haber sido operados de glaucoma (249).

2.3.5.3.3. Corvis

Las diferencias en parámetros del Corvis entre pacientes con glaucoma y controles se encuentran de forma constante (en 10 estudios comparados en un metanálisis publicado recientemente por Wang y col (250)) en: mayor velocidad de la córnea desde el reposo a la aplanación, menor tiempo en llegar al punto de máxima concavidad y mayor amplitud de deformación.

2.3.5.4. Biomecánica corneal y queratocono

La etiología de las ectasias corneales se basa en que las fibras de colágeno dejan de aportar rigidez estructural a la córnea patológica, lo que provoca una deformación corneal con pérdida

INTRODUCCIÓN

de la morfología esférica (251). El queratocono es la anomalía corneal ectásica más comúnmente detectada. Su incidencia se estima entre 2 y 230 de cada 100.000 individuos (251). La afectación es generalmente bilateral y asimétrica. Suele diagnosticarse entre los 10 y los 30 años de edad y tiende a progresar durante 7 a 8 años para permanecer luego estable.

Existe mucha literatura que ha probado que la biomecánica corneal en pacientes con queratocono está alterada, mostrando una menor HC que en pacientes sin ectasia corneal, posiblemente porque exista una distorsión de la matriz laminar del estroma que no sigue una patrón ortogonal, con regiones de colágeno muy bien alineado con otras mal organizado (195,211,252,253). El *cross-linking* se refiere a un proceso en el que se forman uniones químicas entre proteínas y otras moléculas. Normalmente, estos entrecruzamientos se forman por reacciones químicas iniciadas por calor, presión o radiación (254). Con el envejecimiento, las fibras de colágeno sufren este *cross-linking* por la oxidación (mediada por ozono) o fotooxidación (mediada por luz ultravioleta, UV) (255), y por otro lado, existe una reacción no enzimática denominada glicosilación. La exposición prolongada a monosacáridos provoca esta glicosilación que lleva a una unión espontánea entre la glucosa reducida y el grupo amino de las proteínas. Al final, esto se traduce en un aumento de la rigidez de la córnea. Suele realizarse en ectasias corneales como el queratocono (256). Sin embargo, ni el *cross-linking* (257) ni los anillos corneales intraestromales (258–260) aumentan este parámetro. Tampoco la HC ni el FRC son parámetros sensibles para el diagnóstico de un queratocono incipiente (Fontes 2010) pero, analizando ambos, el FRC se relaciona más con el grado de ectasia, aunque de manera no significativa (252). Se ha descrito que para diagnosticar formas de queratocono frustro es útil que la diferencia entre HC-FRC sea un valor positivo ($HC > FRC$) y que el FRC sea menor de 8 mmHg (195,253) aunque esto no ha sido corroborado por estudios posteriores.

INTRODUCCIÓN

2.3.5.5. Biomecánica corneal y queratoplastia

- Biomecánica corneal y Queratoplastia penetrante

Estudios recientes revelan que en las QPP para interpretar el valor de la TAG son más importantes la HC y el FRC que el GCC. Es posible que la TAG infraestime la PIO, dado que se han encontrado valores más altos de PIO con Tono-pen y ORA (261), al igual que en pacientes con queratoplastia laminar anterior (DALK, de sus siglas en inglés: *Deep anterior lamellar keratoplasty*) (262). Los cambios descritos tras una QPP más frecuentemente son una disminución de la HC y del FRC (199,263), en ocasiones correlacionándose estos parámetros con la IOPg, IOPcc y no con el GCC (263).

Hosny y col compararon los valores de HC y FRC en pacientes con QPP, DALK tres meses tras la cirugía con córneas sanas, y observaron valores significativamente inferiores de estos parámetros en pacientes con QPP en comparación con córneas sanas, mientras que las diferencias en pacientes con DALK y córneas sanas no fueron estadísticamente significativas (264). Estos autores atribuyen a la MD una importante responsabilidad de la biomecánica corneal, ya que en la QPP esta es seccionada y no así en la DALK. De manera similar, Abdelkader y col (265) describe valores biomecánicos similares en DALK y controles, y significativamente inferiores en QPP. Jafarinasab y col, no obstante, no encuentran diferencias significativas en HC y FRC en DALK y QPP (266).

- Biomecánica corneal y Queratoplastias laminares posteriores

Se ha descrito que el edema corneal produce una relajación de las fibras del estroma corneal lo que altera la rigidez de la córnea (267). De hecho, algunos estudios han descrito alteraciones significativas de la biomecánica de la córnea

INTRODUCCIÓN

en pacientes con distrofia de Fuchs, con HC y FRC reducidas significativamente en comparación con los controles (188,198). La queratoplastia laminar posterior puede restaurar la calidad óptica de la córnea con la resolución completa del edema corneal y, sin embargo, Clemmensen y Hjortdal encontraron que a pesar de que el injerto laminar posterior funcione bien, las córneas post-DSAEK presentan propiedades biomecánicas que son similares a los de las córneas con distrofia de Fuchs, es decir, con una menor HC (197). No obstante, un estudio prospectivo reciente de Faramarzi y col describe un aumento significativo de la HC y el FRC en pacientes con DSAEK a los 6 meses de seguimiento respecto a los resultados preoperatorios (268).

Por otro lado se ha analizado la biomecánica corneal con el Corvis en 20 ojos con QPP, 14 con DALK y 15 con DSAEK (269). Este estudio encuentra que la amplitud de deformación es significativamente mayor en los ojos con DALK y QPP en comparación con los controles y los ojos con DSAEK, es decir, los ojos operados de DALK y QPP tienen unas córneas más fácilmente deformables. Por otro lado, el radio en el mayor punto de curvatura fue significativamente más pequeño en los ojos con cualquier tipo de queratoplastia en comparación con los controles de tal manera que las córneas de los ojos controles presentaban menos flexibilidad (269).

3. RELACIÓN DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y QUERATOPLASTIA

3.1. MEDIDA DE PIO EN QUERATOPLASTIAS PENETRANTES

La medida de la PIO tras una QPP con TAG precisa de una superficie del injerto lisa con el epitelio intacto. Si existen cicatrices corneales, edema corneal o tinción hemática de ésta, la

INTRODUCCIÓN

medida resultará alterada. Los leucomas provocarán una sobreestimación de la PIO y el edema corneal una infraestimación (109,270).

El astigmatismo elevado debe tenerse en cuenta a la hora de analizar la PIO medida con la TAG. Como se ha comentado, es aconsejable girar el prisma situando la marca a lo largo del eje negativo de la córnea (171).

Comparada con otras tonometrías, la TAG parece ser la más reproducible y fiable en pacientes operados de QPP (271,272). No obstante, algunos autores demuestran que el TCD podría aportar una medida más fiable de la PIO que la TAG (273,274).

3.2. MEDIDA DE PIO EN QUERATOPLASTIAS LAMINARES POSTERIORES

En los estudios de glaucoma con pacientes operados de DSAEK se utiliza normalmente la TAG (11,39,275,276). Vajaranant y col (277) utilizan la TAG en la mayoría de sus pacientes, aunque en <1% de ellos usan el tonopen o el neumotonómetro. En este estudio se concluye que el aumento en el GCC tras la realización de la DSAEK y la consiguiente adicción de estroma “extra” no eleva la medida de la PIO con la TAG (277). Por otro lado, otro estudio con 211 pacientes operados de DSAEK compara la medida de la PIO con el TCD y la TAG y no encuentra diferencias estadísticamente significativas (278). Li y col evidencian en pacientes con DSAEK que el acuerdo entre las medidas con TAG y el I-Care (I-Care Finland Oy, Finland) es alto, excepto si se mide en la periferia de la córnea con el I-Care (279).

Dos estudios comparan varios tonómetros en pacientes operados de DSEK. El primero analiza 28 pacientes de 2 a 3 años tras la cirugía de DSEK, y usa el neumotonómetro, el tonómetro de Schiotz, la TAG y el TCD (280). Los valores más parecidos entre sí se encontraron entre el neumotonómetro y la TAG. El TCD aportaba los registros más elevados y el neumotonómetro

INTRODUCCIÓN

los más bajos. El tonómetro de Schiøtz era muy variable en sus medidas. Al igual que en el estudio de Vajaranant (277), se encuentra que el aumento del GCC no cambia la TAG. En el otro estudio las medidas se realizan durante el primer año en 23 pacientes operados de DSEK con el TCD, la TAG y el tonómetro de Schiøtz (281).

3.3. GLAUCOMA EN QUERATOPLASTIA

3.3.1. Glaucoma en QPP

Incidencia

El glaucoma postqueratoplastia penetrante se desarrolla en diferentes porcentajes, depende de la serie analizada, pero varía entre el 15-30% (282–287). El empeoramiento del glaucoma preexistente tras la QPP se ha cifrado por Wagoner y col en un 15,5% (288). Esta complicación es claramente importante porque es un factor de riesgo de fracaso del injerto y de pérdida irreversible de la visión (289,290), en especial si el aumento de PIO es de forma aguda y elevada, habiéndose descrito una pérdida endotelial de 10-33% después de un cierre angular primario (291,292). En ojos con cierre angular agudo que persiste más de 12 días, se ha descrito una pérdida endotelial del 77% (293). En el endotelio de monos *Vervet* con QPP y glaucoma agudo inducido se han descrito cambios morfológicos de este como vacuolización, empeoramiento de las uniones celulares, alteración de la membrana plasmática (294).

Factores de riesgo

Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma postqueratoplastia penetrante es la indicación de la cirugía. Si esta es el queratocono, la prevalencia es del 1%, mientras que la incidencia se eleva al 29-44% en pacientes sometidos a cirugía por queratopatía bullosa, QPP en una cirugía combinada con una extracción intracapsular de

INTRODUCCIÓN

catarata, o QPP previa (283,285,287). En el caso de que la indicación de la QPP sea la perforación ocular, aumenta el riesgo de glaucoma cuanto más tiempo se tarde en realizar el trasplante (287).

Mecanismos de aparición del glaucoma

Los mecanismos que pueden provocar glaucoma tras una queratoplastia penetrante son la formación de SAP y la distorsión del ángulo trabecular como causa más frecuente (295). Los factores que agravan dicha distorsión de ángulo son que las suturas estén muy tensas y el aumento del espesor de la córnea periférica (296). Se ha descrito que técnicas como la sutura del iris o una iridoplastia pueden prevenir el desarrollo de SAP en casos con atrofia del iris previa (297). Con menos frecuencia, otras causas implicadas son la inflamación intraocular, el uso de agentes viscoelásticos durante la cirugía o el uso de esteroides en el postoperatorio (285).

Tratamiento médico

Una vez detectado el glaucoma, el tratamiento médico incluye varias opciones. Se ha descrito el uso con éxito de beta-bloqueantes tópicos, incluso con el ángulo cerrado de manera crónica (295). Los efectos secundarios incluyen, entre otros, la queratopatía punctata, la anestesia corneal, así como la disminución de la producción de la capa mucosa de la lágrima (298,299). La Brimonidina también se ha usado con éxito en el glaucoma en ojos con QPP (300). Las prostaglandinas también pueden ser utilizadas, no obstante, con especial atención en pacientes afáquicos, ya que aumentan el riesgo de Síndrome de Irvine-Gass (edema macular quístico) (282) y en pacientes con historia de herpes ocular, pues aumentan las recidivas (301). La Dorzolamida ha demostrado también su efectividad en la reducción de la PIO en pacientes con QPP, no obstante, dado que puede disminuir la función endotelial, su uso debe quedar restringido a pacientes con recuentos endoteliales post QPP elevados (302). Por otro lado, un trabajo describió que el uso de mióticos como la pilocarpina o la fosfolina iodada para el

INTRODUCCIÓN

tratamiento del glaucoma puede aumentar la tasa de rechazo del trasplante (303) debido a una rotura de la barrera hemato-acuosa inducida por este compuesto. Los tratamientos sistémicos con inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral han demostrado ser efectivos en pacientes con QPP, no obstante, los elevados efectos secundarios en el 30-50% de los pacientes como parestesias, tinnitus, anorexia, náuseas, fatiga o depresión aconsejan no prolongar en el tiempo su uso (304,305).

Tratamiento láser

Cuando el tratamiento tópico es insuficiente y antes de plantear el abordaje quirúrgico, existen autores que defienden realizar una trabeculoplastia láser argón (TLA). Está descrito un control de la PIO en 10 de 14 ojos con QPP gracias a la TLA con 22 meses de seguimiento, con una reducción media de la PIO del 29,7% (306). Los parámetros de láser para la TLA que describen estos autores son: 50 micras grosor del *spot*, 0,1 segundos duración y 300-1350 mWattios de potencia (306). Los pacientes en los que se podría realizar este tratamiento serían aquellos en los que la transparencia corneal fuera elevada, el ángulo trabecular abierto y una PIO de 25 a 30 mmHg (306).

Tratamiento quirúrgico

Las opciones quirúrgicas en una QPP con glaucoma incluyen la trabeculectomía con mitomicina C (MMC) o 5 fluorouracilo (5FU) entre otras. De especial relevancia es conocer que el 5FU puede resultar tóxico para la córnea, y de hecho, un estudio describe toxicidad del epitelio corneal en el 50% de los casos (307). Además, si antes del uso del 5FU existía una anomalía epitelial corneal, este fármaco puede provocar defectos epiteliales persistentes, que puede llegar a provocar perforación corneal (308). Por otro lado, un artículo publicado recientemente ha demostrado una disminución en el recuento endotelial en ojos operados de trabeculectomía con MMC respecto a los operados de trabeculectomía en los que no se utilizó MMC, disminución que ocurrió en el postoperatorio precoz, demostrando una posible

INTRODUCCIÓN

toxicidad de la MMC en el endotelio corneal (309). En cuanto al éxito de la cirugía, Chowers y col describen un control de la PIO en el 91% de los casos con un injerto transparente en el 82% de los ojos, con 16 meses de seguimiento de media (310). WuDunn y col cifran el control de la PIO en un 55% al año y del 50% a los 2 años, manteniendo el injerto transparente en un 85% y 60% respectivamente (311).

La esclerectomía profunda no perforante (EPNP) también se ha descrito en estos casos eficaz y con baja inducción de rechazo. El control de la PIO fue, a los 5 años de la cirugía, del 49% en los operados de trabeculectomía y del 44% en los operados de EPNP. La supervivencia del injerto a los 5 años fue del 40% en los operados de trabeculectomía y del 73% en los operados de EPNP (diferencia estadísticamente significativa) (312).

Los dispositivos de drenaje también constituyen una opción quirúrgica en estos pacientes. Los resultados son similares con la válvula de Ahmed, la de Baerveldt o la de Molteno, siendo el éxito 71-96% (287,303,313–315). Sin embargo, se ha descrito un elevado porcentaje de rechazo del injerto en estos pacientes, del 10-51% según la serie consultada, de media 9 meses tras el implante de la válvula, por lo que se recomienda aumentar la frecuencia en el uso de los corticoides tópicos tras esta cirugía.

3.3.2. Glaucoma en DSAEK

Incidencia

La aparición de glaucoma en los pacientes operados de DSAEK varía según la serie consultada de 0 al 18 % en las primeras series en pacientes sin glaucoma previo (11,39,51,275,276,316). En un trabajo más reciente, Vajaranant y col describen la aparición de glaucoma en el 35% en pacientes operados de DSAEK sin glaucoma previo y en el 45% de pacientes operados de DSAEK con glaucoma preexistente en una serie con 400 pacientes operados (277). En este último estudio, durante el primer año, el 18% de los pacientes operados sin glaucoma previo y

INTRODUCCIÓN

el 33% con glaucoma previo comenzaron con un fármaco antiglaucomatoso nuevo. Sin embargo, solo el 8% de los pacientes con glaucoma previo y el 0,3% de los pacientes con glaucoma de *novo* precisaron una cirugía de glaucoma (277). Los autores consideraban aumento de PIO significativo si la PIO era mayor o igual a 24 mmHg o si existía un aumento de este parámetro mayor de 10 mmHg respecto al basal.

En pacientes operados de DMEK el glaucoma se desarrolla de *novo* en un 4% de casos y se empeora un glaucoma preexistente en un 2,5% de los casos según Naveiras y col (317). Dicho estudio, que incluye 275 ojos, encontró que solo el 0,7% (dos casos) requirieron cirugía de glaucoma. Otras series cifran la incidencia de glaucoma en pacientes operados de DMEK en un 2,7% de casos (318).

Factores de riesgo

Müller y col publican que la pseudoexfoliación puede aumentar el riesgo de glaucoma en pacientes operados de DSAEK (278), aunque no parece aumentar el riesgo de glaucoma en los pacientes operados de QPP (319). Según un artículo reciente de Borderie y col, el riesgo relativo de desarrollar glaucoma tras la DSAEK aumentaba si existía glaucoma previo (x1,56), lente intraocular (LIO) en cámara anterior (x1,43) o afaquia (x2,83) o recambio de LIO (x1,48), atribuido por los autores al aumento de inflamación intraocular o del uso de corticoides (320). El mismo estudio describe una pérdida de visión relacionada con el glaucoma del 1% tras DSAEK comparada con el 3,6% tras QPP (320).

Mecanismos de aparición del glaucoma

La etiología del glaucoma en pacientes operados de DSAEK y DMEK podría ser similar a la descrita en pacientes operados de QPP, siendo factores predisponentes relevantes el desarrollo de SAP o el uso de corticoides en el postoperatorio. Un bloqueo pupilar por el aire introducido en cámara anterior para fijar el injerto, a pesar de que se dilata la pupila del

INTRODUCCIÓN

paciente y que en ocasiones algunos cirujanos realizan una iridotomía inferior puede provocar una deformación del ángulo trabecular, la formación de SAP o un síndrome de Urrets-Zavalía (síndrome consistente en: rigidez pupilar, presencia de múltiples SAP y atrofia iridiana, en un principio, tras QPP) (321–323). En concreto, la formación de SAP puede ser una causa importante de glaucoma como en la QPP, dado que se ha descrito que realizar una nueva inyección de aire en cámara anterior o *rebubbling* no se ha relacionado con el aumento del riesgo de desarrollar glaucoma si no se producen SAP (62). Vajaranant y col atribuyen al uso de corticoides la mayor parte de los casos de glaucoma post-DSAEK, dado que el 4-5% de la población sana puede ver aumentada su PIO tras 4-6 semanas de uso del corticoide tópico (324–326) y ellos observaron la subida de PIO en el tercer mes en el 29-35% de los casos (277).

La incidencia de glaucoma en DMEK es, según Naveiras y col (317), menor que en los pacientes operados de DSAEK porque ellos solo tratan con colirio de dexametasona el primer mes, sustituyéndole después por fluorometolona, otro corticoide que penetra menos en cámara anterior, mientras que los artículos publicados en pacientes operados de DSAEK usan dexametasona durante, al menos, el primer año postoperatorio (327).

Tratamiento médico

La combinación fija de brimonidina tartrato 0,2%/timolol 0,5% (Combigan®, Allergan Australia Pty Ltd, Gordon New South Wales, Australia) y latanoprost 0,005%/timolol 0,5% (Xalacom®, Pfizer Australia Pty Ltd, West Ryde New South Wales, Australia) han demostrado eficacia en el tratamiento del glaucoma asociado a la DSAEK (328).

En pacientes operados de DMEK, Maier y col han descrito como efectivos en la práctica clínica el maleato de timolol, los análogos de prostaglandinas, la brimonidina y los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos (318).

INTRODUCCIÓN

Tratamiento quirúrgico

Se han descrito distintos procedimientos quirúrgicos para tratar el glaucoma en pacientes operados de DSAEK, al igual que para la queratoplastia penetrante. Estos son: trabeculectomía, EPNP, sistemas de drenaje o procedimientos ciclodestructivos (277,329,330). La trabeculectomía parece ser más eficaz en pacientes operados de DSAEK que en operados de QPP (329). Nuestro grupo describió 3 casos operados de EPNP tras una DSAEK, requiriendo en un caso realizar la EPNP en el cuadrante temporal superior para evitar una SAP, y en 2 casos hacer una goniopunción (330). En nuestra serie, la PIO preoperatoria era 18–32 mmHg con 3-4 fármacos, alcanzando al año de la cirugía una PIO menor de 18 con 0-2 fármacos. Uno de los casos presentó rechazo del injerto que se resolvió con tratamiento tópico. En las series operadas de trabeculectomía, la PIO media al año descrita es de 10,6 mmHg, un 15% de pacientes con fármacos, el 20% requirieron la realización de un *needling* por fibrosis de la ampolla, y se observó rechazo del injerto en el 10% de casos al año de la trabeculectomía (329). Por último, está también descrita la posibilidad de realizar una EPNP y una DSAEK en el mismo acto quirúrgico con éxito, en 9 ojos tras 2 años de seguimiento (331).

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

Dado que las propiedades viscoelásticas de la córnea dependen sobre todo de las fibras de colágeno y los proteoglicanos (332–334), y los pacientes con distrofia de Fuchs presentan propiedades biomecánicas de la córnea alteradas (335), es probable que exista una modificación de la biomecánica corneal normal tras la cirugía de queratoplastia laminar posterior si se recupera la transparencia corneal.

Por otro lado, los tonómetros ORA y Pascal disponen de tecnología más avanzada que el tonómetro de Goldmann y permiten tomar una medida sin que esta se vea afectada por la paquimetría o la biomecánica corneal (118,120,188,189).

Se ha diseñado un estudio transversal para valorar los valores de biomecánica corneal en pacientes con distrofia de Fuchs, operados de DSAEK y operados de DMEK, así como para compararlos con controles sanos. Además, se ha realizado un estudio prospectivo para analizar si existen cambios en la biomecánica corneal y tonometría con ORA, Pascal y Goldmann en pacientes con distrofia de Fuchs tras realizar una DSAEK o una DMEK.

HIPÓTESIS

La histéresis corneal y el factor de resistencia corneal se modifican tras la realización de una DSAEK o una DMEK, a la par que lo hace la ultraestructura y la transparencia corneal, acercándose a los valores de los controles. Las tonometrías de aplanación de Goldmann, de contorno dinámico y con ORA se modifican en diferente grado tras la realización de una cirugía de queratoplastia laminar posterior. Estas modificaciones están correlacionadas con las modificaciones de las propiedades biomecánicas corneales tras la cirugía. La tonometría de contorno dinámico y la tonometría con ORA pueden ser una alternativa a la tonometría de Goldmann en pacientes con queratoplastia endotelial.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVOS

ESTUDIO TRANSVERSAL

Primario:

- Describir y analizar las diferencias entre los valores de HC y FRC en pacientes con distrofia de Fuchs (DF), DSAEK, DMEK y controles.

Secundarios:

- Describir y analizar las diferencias en la paquimetría en pacientes con DF, DSAEK, DMEK y controles.
- Describir y analizar las diferencias entre los valores de tonometría Goldmann y IOPcc en pacientes con DF, DSAEK, DMEK y controles.
- Analizar la ultraestructura corneal de los pacientes operados de DMEK y correlacionarla con los cambios en HC y FRC.

ESTUDIO PROSPECTIVO

Primario:

- Describir y analizar los cambios en los valores de HC y FRC en pacientes con DF operados de DSAEK o DMEK durante un año de seguimiento.

OBJETIVOS

Secundarios:

- Analizar si existen diferencias entre los valores de HC y FRC de ojos controles y de ojos con DF un año después de haberse realizado la DSAEK o la DMEK.
- Describir y analizar los cambios en la paquimetría de pacientes con DF operados de DSAEK o DMEK durante un año de seguimiento.
- Analizar los cambios en la medida de la PIO en pacientes con DF operados de DSAEK o DMEK con el ORA, tonómetro de Pascal o de Goldmann.
- Analizar si existen diferencias en la medida de la PIO con estos tonómetros entre los controles y los pacientes con DF antes y después de ser operados de DSAEK o DMEK.
- Analizar el acuerdo entre la medida de la PIO con tonometría Goldmann y los otros dos tonómetros en pacientes con DF antes y después de ser operados de DSAEK o DMEK.
- Analizar si existe correlación significativa entre la paquimetría y los distintos métodos de tonometría en pacientes con DF antes y después de ser operados de DSAEK o DMEK.
- Analizar la dispersión de las medidas de la PIO con los tres tonómetros en pacientes con DF antes y después de ser operados de DSAEK o DMEK.

PACIENTES y MÉTODO

PACIENTES Y MÉTODO

4. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

Los pacientes incluidos en los estudios integrados en esta tesis doctoral pertenecen a pacientes propios del Hospital Ramón y Cajal, seguidos en consultas de segmento anterior desde Junio de 2007 hasta Agosto de 2015.

Dichos pacientes fueron seleccionados para formar parte de cada una de las experiencias que se llevaron a cabo en dicho período de tiempo. Todos los participantes de este estudio fueron informados de ello, expresaron su conformidad a formar parte del mismo tras lo cual firmaron un consentimiento informado (Anexo III). Los diferentes estudios de esta Tesis Doctoral se han realizado de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki y están aprobados por el Comité Ético del Hospital Ramón y Cajal (Anexos I y II).

El número total de sujetos incluidos fue de 36 controles y 49 pacientes, incluyéndose un total de 64 ojos controles y 71 ojos de pacientes.

5. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Todas las cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano (Dr Arnalich-Montiel).

5.1. DSAEK

5.1.1. Preparación del injerto

El procedimiento se realizó parcialmente como describe Price (321). La córnea del donante se preparó en primer lugar. El botón corneo-escleral donante de al menos 15 mm de diámetro, obtenido de los donantes del Hospital Ramón y Cajal y mantenidos durante 4-10 días a 4°C en Optisol -GS (Bausch & Lomb, Irvine, CA), se montó en una

PACIENTES Y MÉTODO

cámara anterior artificial. La morfología y viabilidad de las células endoteliales se evaluaron e informaron como adecuadas para todas las córneas implantadas. La preparación del injerto se realizó justo antes de que el paciente entrara en la sala quirúrgica el mismo día de la cirugía. Esta cámara artificial se rellenó con suero, a una presión de 90 mmHg, y se retiró el epitelio corneal con una hemosteta. El tejido se disecó a aproximadamente 80% a 90% de la profundidad del estroma mediante un Microqueratomo de Moria (Moria USA, Doylestown, PA) equipado con una cabeza de 350 micras. Después de la disección, el borde corneal delimitado por el corte del microqueratomo se marcó con rotulador estéril. El botón corneo-escleral se trepanó con un cilindro de 8, 8,5 ó 9 mm de diámetro.

5.1.2. Cirugía

La cirugía se realizó en el receptor utilizando anestesia retrobulbar. El epitelio receptor fue marcado con rotulado estéril para delinear el límite de la descemetorrexis. Se realizó una incisión temporal de 5 mm con túnel escleral, y una paracentesis nasal. La cámara anterior se rellenó con aire para visualizar mejor la interfase MD-estroma en la descemetorrexis, que fue realizada a continuación utilizando un gancho de Sinsky invertido. Tras este paso se introdujo el injerto en cámara anterior (llena ahora de suero) con un inyector de Busin (Moria USA, Doylestown, PA), con el lado endotelial hacia dentro y agarrando desde la paracentesis con un fórceps de Goosey (Moria USA, Doylestown, PA). Esta pinza sólo agarró y comprimió una pequeña área en el borde delantero del injerto para ayudar a minimizar el daño de las células endoteliales. Se suturaron la incisión principal y la paracentesis con tres y un punto de Nylon 10/0 respectivamente. Se inyectó aire en la cámara anterior para ayudar a desplegar el tejido del donante y ayudar a la presión contra la córnea receptora. La superficie corneal se masajeó con una cánula de 27 Gauges para centrar el injerto donante y

PACIENTES Y MÉTODO

ayudar a eliminar el líquido de la interfaz donante-receptor. La presencia de fluido residual atrapado en la interfaz de injerto se retiró en ocasiones mediante punciones con la aguja recta de un prolene de 10/0. Después de que la cámara anterior se llenara de aire durante 10 minutos a una presión de 40 mmHg (medida con el tonómetro de Barraquer), la mayor parte del aire se retiró y se reemplazó con BSS. Se instiló una gota de ciclopentolato (Ciclopléjico, Alcon, El Masnou, España) para prevenir la formación de un bloqueo pupilar y Tobradex (Alcon, El Masnou, España) y se ocluyó el ojo. Los pacientes permanecieron boca arriba durante 60 minutos en la sala de recuperación para permitir que la pequeña burbuja de aire presione el tejido del donante contra la córnea receptora. Posteriormente se revisó al paciente en la lámpara de hendidura para objetivar la correcta adhesión del injerto, la ausencia de bloqueo pupilar y de hipertensión ocular.

5.2. DMEK

5.2.1. Preparación del injerto

Para la preparación del donante, se usaron botones corneo-esclerales de almacenamiento a corto plazo y botones de cultivos orgánicos. Los primeros fueron obtenidos de los propios donantes del Hospital Ramón y Cajal y mantenidos durante 4-10 días a 4°C en Optisol -GS (Bausch & Lomb, Irvine, CA). Los segundos se obtuvieron del Banco de Ojos de la Fundación de Servicios de Trasplante (Barcelona, España) y se almacenaron durante 3 semanas en medio esencial mínimo modificado a 31°C. Al igual que en las DSAEK, la viabilidad de las células endoteliales informaron como adecuadas para todas las córneas implantadas y la preparación del injerto se realizó en la sala quirúrgica el mismo día de la cirugía. Los botones corneo-esclerales fueron montados en el lado endotelial hacia arriba en un dispositivo liso hecho a medida por Geuder AG (Heidelberg, Alemania). Se separó la MD del estroma posterior, de manera

PACIENTES Y MÉTODO

que se obtuvo un injerto de 8 a 8,50 mm de diámetro de DM con su monocapa endotelial. Se hicieron dos desgarros triangulares asimétricos (un triángulo grande y uno corto) para distinguir la orientación del injerto tras su introducción en la cámara anterior.

Debido a las propiedades elásticas de la MD, se formó un "rodillo de Descemet" espontáneamente con el endotelio en el lado exterior, algunas veces como un rollo doble, rollo simple o rollo en forma de "taco". En donantes más mayores se podía ver en ocasiones una configuración de paracaídas o incluso una configuración plana.

5.2.2. Cirugía

En los ojos del receptor, se realizó una marca en el epitelio corneal de 8 mm de diámetro para delinear el área de escisión de MD. Se realizó una iridectomía quirúrgica inferior con el vitreotomo. Se realizó una incisión tunelizada de 2,75 mm en el limbo corneal, en el sector temporal. Se realizó la descemetorrexis de la misma manera que en la DSAEK. El injerto se tiñó con solución de azul de tripán al 0,06% (VisionBlue, DORC internacional, Zuidland, Países Bajos), y se aspiró en un inyector de vidrio fabricado a medida para transferir el tejido a la cámara anterior. El injerto se orientó con el endotelio hacia abajo (MD donante frente estroma posterior receptor) mediante la maniobra de Moutsouris (deslizar la cánula entre el injerto y córnea receptora y ver si se ocluye por el pliegue que hace del borde del injerto curvado hacia arriba si está en la posición correcta) y se verificó por la presencia de marcas asimétricas en el margen (triángulos realizados previamente). Una vez que el injerto se desplegó, la cámara anterior se rellenó de aire completamente a una presión de 40 mmHg durante 10 minutos para luego sustituirlo completamente de hexafluoruro de azufre (SF6) al 20%.

6. DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

6.1. ESTUDIO TRANSVERSAL

Estudio transversal con pacientes intervenidos de DSAEK y DMEK desde Junio de 2007 hasta Junio de 2014, grupo con DF y grupo control. El uso de un fármaco antiglaucomatoso fue un criterio de exclusión para todos los grupos analizados, dado que se ha demostrado que el tratamiento con análogos de prostaglandinas (336) y con la combinación fija de timolol y brimonidina: Combigan (Allergan Inc, Irvine, CA, USA) (337) alteran la biomecánica corneal.

6.1.2. Descripción de los grupos y criterios de inclusión y exclusión:

- Grupo 1: Pacientes intervenidos de DSAEK (19 ojos).
- Grupo 2: Pacientes intervenidos de DMEK (10 ojos).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (para los grupos 1 y 2): La cirugía tuvo que ser realizada por el mismo cirujano (FAM); con al menos 3 meses de seguimiento postoperatorio. El injerto debe medir de 8 a 8,5 mm y ser introducido en cámara anterior por una incisión de 5 mm nasal en el caso de los pacientes operados de DSAEK, y de 2,75 mm temporal en el caso de los pacientes operados de DMEK. La patología en los casos operados de DSAEK y DMEK fue distrofia de Fuchs en todos menos en un caso operado de DMEK en el que el motivo del trasplante fue una descompensación corneal tras una facoemulsificación.

PACIENTES Y MÉTODO

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (para los grupos 1 y 2): Se excluyeron los pacientes afáquicos, pacientes con lentes en cámara anterior, con antecedentes de alteraciones del ángulo trabecular, infecciones o infiltrados corneales, traumatismos o uveítis. Los pacientes con opacidad corneal afectando a las 3 capas, o con equivalente esférico mayor de 4 dioptrías (DP) o astigmatismo mayor de 3 DP tampoco fueron incluidos.

- Grupo 3: Pacientes con distrofia de Fuchs (18 ojos).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes con distrofia de Fuchs reclutados de la lista de espera para queratoplastia. El diagnóstico de esta distrofia se hizo tanto por síntomas clínicos (disminución de su AV por edema corneal como con el uso de la microscopía especular (Konan specular microscope SP-8800; Konan medical, Nishiyomiya, Japan) con la que se analizó la presencia de *guttae*, mediante biomicroscopía con la que se objetivaron las *guttae* y el edema corneal y con la paquimetría con la que se observó un aumento del GCC.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: fueron los mismos que para los pacientes operados de DSAEK y de DMEK.

- Grupo control (50 ojos): Se seleccionaron de los familiares sanos de los pacientes que acuden para revisión a la Consulta de Oftalmología y entre personal voluntario trabajador del Hospital, emparejados respecto a sexo y edad con la muestra total de pacientes de los grupos 1 y 2.

PACIENTES Y MÉTODO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Individuos sanos emparejados por edad y sexo con los pacientes que den el consentimiento para la realización de las exploraciones oftalmológicas requeridas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Equivalente esférico mayor de 4 DP o astigmatismo mayor de 3 DP, PIO mayor o igual a 21 mmHg (usando TAG), cirugía ocular previa sobre la córnea o para el tratamiento del glaucoma, diabetes mellitus, uso de lentes de contacto, infecciones oculares actuales o secuelas de las mismas en el pasado, patología corneal previa o presencia de alteraciones oculares de otro tipo que a criterio del clínico impidan la correcta realización de las pruebas.

6.2. ESTUDIO PROSPECTIVO

Estudio longitudinal prospectivo de pacientes intervenidos de DSAEK y DMEK. Ambas técnicas se realizaron en pacientes con edema corneal secundario a patología endotelial.

6.2.1. Descripción de los grupos y criterios de inclusión y exclusión:

- Grupo 1: Pacientes operados de DSAEK a partir de Junio de 2013 en el Hospital Universitario Ramón y Cajal.
- Grupo 2: Pacientes operados de DMEK a partir de Junio de 2013 en el Hospital Universitario Ramón y Cajal.

PACIENTES Y MÉTODO

- Grupo control: Familiares sanos de los pacientes que acuden para revisión a la Consulta de Oftalmología y entre personal voluntario trabajador del Hospital, emparejados por edad y sexo con los pacientes de los grupos 1 y 2.

Los criterios de inclusión y exclusión para estos grupos fueron los mismos que para el estudio transversal.

Sesenta y seis ojos (33 ojos controles y 33 con queratoplastia laminar posterior) de sesenta y tres sujetos fueron incluidos en esta fase del estudio comparativo (incluimos ambos ojos de tres pacientes con queratoplastia laminar posterior).

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: el primero incluyó 20 ojos con DSAEK, el segundo incluyó 13 ojos con DMEK y el tercer grupo incluyó 33 ojos controles sanos (grupo de control). La queratoplastia endotelial se indicó para pacientes con distrofia de Fuchs en 31 ojos y por una queratopatía bullosa en 2 ojos. Un único cirujano realizó ambos procedimientos (FAM) al igual que en el estudio transversal.

7. EXPLORACIONES REALIZADAS

7.1. ESTUDIO TRANSVERSAL

Se recogieron los datos demográficos (edad, sexo, lateralidad del ojo, patología del ojo que requirió trasplante, tiempo desde la realización del mismo, técnica quirúrgica) y así como los datos relevantes de la exploración oftalmológica:

- Agudeza Visual corregida Snellen.
- Refracción.

PACIENTES Y MÉTODO

- Exploración del segmento anterior con lámpara de hendidura.
- PIO: Medición con TAG y ORA (media de 3 medidas).
 - Las medidas que aporta el ORA son: IOPcc, IOPg, HC y FRC.
- Espesor corneal central (con paquímetro ultrasónico).
- Microscopía confocal láser (en los pacientes operados de DMEK).

Todas estas exploraciones son no invasivas y habituales en la práctica clínica diaria.

7.1.1. Orden de las medidas:

Después de cada medición, el paciente recibió la orden de parpadear. Un operador entrenado (AC) lleva a cabo todo el examen en todos los pacientes.

OCULAR RESPONSE ANALYZER

El primer examen realizado fue el análisis con el ORA, ya que este es un examen sin contacto. Se tomaron tres mediciones y la media de estas lecturas fue utilizada en las comparaciones. No fue instilado anestésico tópico para esta medida, ya que puede alterar el valor de IOPcc y del FRC (338). En cada medición, la señal de aplanamiento fue revisada según tuviera una magnitud y una simetría adecuada de forma que siga una curva cóncava como en el modelo de la figura 17, y se usó la media de tres lecturas en el análisis.

PACIENTES Y MÉTODO

TONOMETRÍA DE APLANACIÓN GOLDMANN

Una gota de Colircusi Fluotest (Alcon, El Masnou, España) fue instilada y la PIO se midió con TAG tres veces. Tras iluminar la punta del tonómetro con la luz cobalto de la lámpara de hendidura y apoyar suavemente la punta del tonómetro sobre la córnea hasta ver aparecer los dos semicírculos, se giró la rueda del tonómetro hasta que los márgenes internos de los semicírculos entrasen en contacto entre sí. El medidor del tonómetro se colocó a 15 mmHg antes de cada medida para evitar la influencia de la medida previa. Se tomó como valor de la PIO por TAG la media de los tres valores obtenidos.

PAQUIMETRÍA

Se midió el GCC mediante el uso de paquimetría ultrasónica (Pachette GDH 500, Tecnología DGH, Inc., Filadelfia, PA). Se recogió la media de 3 medidas.

MICROSCOPIA CONFOCAL LÁSER

A los pacientes operados de DMEK se les realizó un examen de la ultraestructura de la córnea utilizando microscopía confocal láser in vivo. Este examen se realizó utilizando el láser confocal de barrido II con el módulo de Córnea Rostock (HRTII / RCM; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania). Este microscopio utiliza como fuente un láser de diodo con una longitud de onda roja de 670 nm. Se utilizó un objetivo de inmersión en agua de una lente $\times 60$ con una apertura numérica de 0,9 (Olympus, Tokio, Japón).

Las dimensiones de las imágenes obtenidas de utilizar este objetivo son de 400×400 μm , y el fabricante informa de una resolución transversal de $1 \mu\text{m}$ y un espesor de la sección óptica $4 \mu\text{m}$. Este microscopio utiliza un sistema de captura totalmente digital.

PACIENTES Y MÉTODO

El dispositivo puede escanear automáticamente a través de 80 µm de la córnea, a cualquier profundidad, capturando 30 *frames* por segundo, pero para obtener una exploración de la totalidad de la córnea, el microscopio debe ser avanzado manualmente a través de todo el espesor de ésta. En este estudio se programó una configuración de escaneado automático desde la capa basal de células epiteliales a 80 µm más profundo, con el fin de capturar todo el espesor de la capa de Bowman.

El método de examen fue el siguiente: cada ojo se anestesió con 1 gota de 1% de clorhidrato de tetracaína (Alcon Cusí Laboratories, Barcelona, España). A continuación se usó el Viscotears (carbómero 980, 0,2%; Novartis, North Ryde, Australia) como un agente de acoplamiento entre la tapa de la lente y la córnea. La duración total de examen fue de aproximadamente 2 minutos por ojo, y ninguno de los sujetos experimentó síntomas visuales o complicaciones como resultado del examen. Se escaneó todo el espesor de la córnea central. Se registraron tres análisis automáticos de la córnea anterior combinados con el ajuste de exploración manual para el resto de la córnea.

Todas las exploraciones se realizaron por el mismo examinador entrenado (J.L.H-V.).

7.2. ESTUDIO PROSPECTIVO

Las medidas y los métodos de medida fueron los mismos que en el estudio transversal ya descritos previamente, añadiendo la medida de la PIO con el TCD.

OCULAR RESPONSE ANALYZER

Se mantuvo el orden de realizar primero la medida de la PIO con ORA.

PACIENTES Y MÉTODO

TONÓMETRO DE CONTORNO DINÁMICO

Se esperó 5 minutos tras la medida con el ORA y, bajo una gota de anestésico tópico (anestésico doble) sin fluoresceína (Alcon, El Masnou, España), se realizó la medida con el TCD. Para ello, tras activar el tonómetro y apoyarlo sobre la córnea, se alineó la punta del tonómetro donde se sitúa el sensor, con el círculo que aparece por reflejo de la superficie de contacto, hasta que comienza a emitir el sonido de medida. Tras medir un mínimo de 6 ciclos se dio por concluida la medida. Las medidas con una calidad de 4 o 5 fueron desechadas y la medición se repetía hasta obtener una calidad en la medida menor o igual a 3. Se registró la PIO, la calidad de la medida y la APO. Se realizaron 3 medidas. Como valor de PIO medida por TCD se tomó la media de los tres valores obtenidos.

TONOMETRÍA DE APLANACIÓN GOLDMANN

5 minutos después de la medida con el TCD se instiló una gota de Fluotest y se obtuvieron las 3 medidas de PIO con el TAG.

AGUDEZA VISUAL

La AV fue medida según las normas del ETDRS (de sus siglas en inglés: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), por lo que será expresada en unidades logMAR en este trabajo.

7.2.1. Seguimiento en estudio prospectivo

Los pacientes candidatos a cirugía fueron evaluados preoperatoriamente. Además, las medidas se realizaron a los 3 meses de la cirugía, así como a los 6 y 12 meses.

8. ESTADÍSTICA

8.1. ESTUDIO TRANSVERSAL

8.1.1. Programas utilizados

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 20.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois) y Stata / SE 12.0 para Windows (Statacorp., College Station, EE.UU.).

8.1.2. Normalidad de las medidas

La normalidad de las medidas se comprobó con el test de Kolmogorov-Smirnov y métodos gráficos (histograma - *normal probability plot*).

8.1.3. Análisis de la diferencia entre las medias

Se utilizó la prueba ANOVA para probar las relaciones intergrupales, así como la t de Student para muestras independientes con la corrección de Bonferroni para analizar las diferencias entre las medias de los diferentes grupos, ya que todas las variables seguían una distribución de Gauss. Es conveniente aclarar que lo que indica que el test de ANOVA sea significativo es que al menos dos grupos son diferentes, es decir, que se rechaza la hipótesis de que las medias de los 4 grupos son iguales.

8.1.4. Modelo de estimación generalizada de ecuaciones

Como ambos ojos de algunos pacientes se incluyeron en este estudio, se utilizó un modelo de estimación generalizada de ecuaciones (GEE de sus siglas en inglés: *generalized estimating equations*) univariado para realizar el ajuste por esas correlaciones en el mismo paciente (339,340). La influencia de la edad, el sexo, paquimetría y el lado del ojo en HC y FRC se determinó utilizando el análisis múltiple de GEE ajustado para estas variables.

8.1.5. Significación estadística

Un valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

8.2. ESTUDIO PROSPECTIVO

8.2.1. Programas utilizados

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 20.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois) y Stata / SE 12.0 para Windows (Statacorp., College Station, EE.UU.).

8.2.2. Normalidad de las medidas

La normalidad de las medidas se comprobó con el test de Kolmogorov-Smirnov y métodos gráficos (histograma - *normal probability plot*).

8.2.3. Análisis de la diferencia entre las medias

La prueba T-Student para datos apareados se utilizó para analizar las diferencias en las medias entre las mediciones preoperatorias y postoperatorias, dado que todas las variables seguían una distribución normal.

8.2.4. Modelo de estimación generalizada de ecuaciones

Como ambos ojos de algunos pacientes se incluyeron en este estudio, se utilizó un modelo de estimación generalizada de ecuaciones (GEE de sus siglas en inglés: *generalized estimating equations*) univariado para realizar el ajuste por esas correlaciones en el mismo paciente (339,340).

8.2.5. Acuerdo entre las medidas con los distintos tonómetros

Para analizar el acuerdo de los valores de PIO entre los diferentes métodos de tonometría se realizó el análisis de Bland-Altman y el coeficiente de correlación intraclase (CCI) utilizando un modelo mixto. Los valores de CCI basados en el intervalo de confianza 95% de la estimación, fueron divididos según la bibliografía en: valores de menos de 0,4, entre 0,4 y 0,59, entre 0,60 y 0,74, y mayores que 0,75 indicando un acuerdo pobre, moderado, bueno y excelente, respectivamente (341–343).

Correlación de las medidas de PIO con el grosor corneal

El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para analizar la correlación entre el GCC y las mediciones de la PIO.

Coeficiente de variación (CV)

El CV se utilizó para evaluar la medida de la dispersión de una distribución de probabilidad. Este se calculó como la relación de la desviación estándar de las 3 medidas obtenidas por el mismo tonómetro y la media correspondiente.

Significación estadística

Un valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

RESULTADOS

9. RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSVERSAL

La edad media de los casos incluidos fue de $66,9 \pm 8,1$ (rango 48-80 años) y 34 casos fueron mujeres (72,3%). No hubo diferencias significativas entre grupos al comparar la edad media ($P=0,540$, ANOVA) ni el sexo ($P=0,749$, chi-cuadrado)

En los pacientes operados de DSAEK el corticoide más usado al año de la cirugía fue la fluorometolona (63,2%), mientras que en los operados de DMEK el corticoide más usado fue la prednisona (80%), siendo esta diferencia significativa entre grupos ($P = 0,033$).

9.1. HISTÉRESIS CORNEAL

9.1.1. La histéresis corneal es significativamente mayor en pacientes controles que en el resto de grupos, pero hay una tendencia a valores más altos en los pacientes con resolución del edema tras trasplante endotelial.

La media de HC fue $9,27 \pm 1,49$ (intervalo de 5,47 a 12,10) en el grupo control; $6,53 \pm 1,52$ (intervalo de 4,3 a 9,30) en el grupo con DF; $7,57 \pm 1,84$ (intervalo de 3,70 a 12,50) en el grupo DSAEK; y $7,01 \pm 1,02$ (intervalo de 4,93 a 8,63) en el grupo DMEK.

La prueba de ANOVA mostró una diferencia significativa al comparar los cuatro grupos ($P < 0,001$). La media de HC en DF ($P < 0,001$, prueba t Student no pareada), DSAEK ($P < 0,001$) y DMEK ($P < 0,001$) fue significativamente menor que en los ojos controles (figura 19). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la media de HC en los grupos DF, DSAEK y DMEK. No obstante, como se aprecia en la figura 19, existe una tendencia a la recuperación de valores similares a los controles en pacientes operados de DSAEK y de DMEK.

RESULTADOS

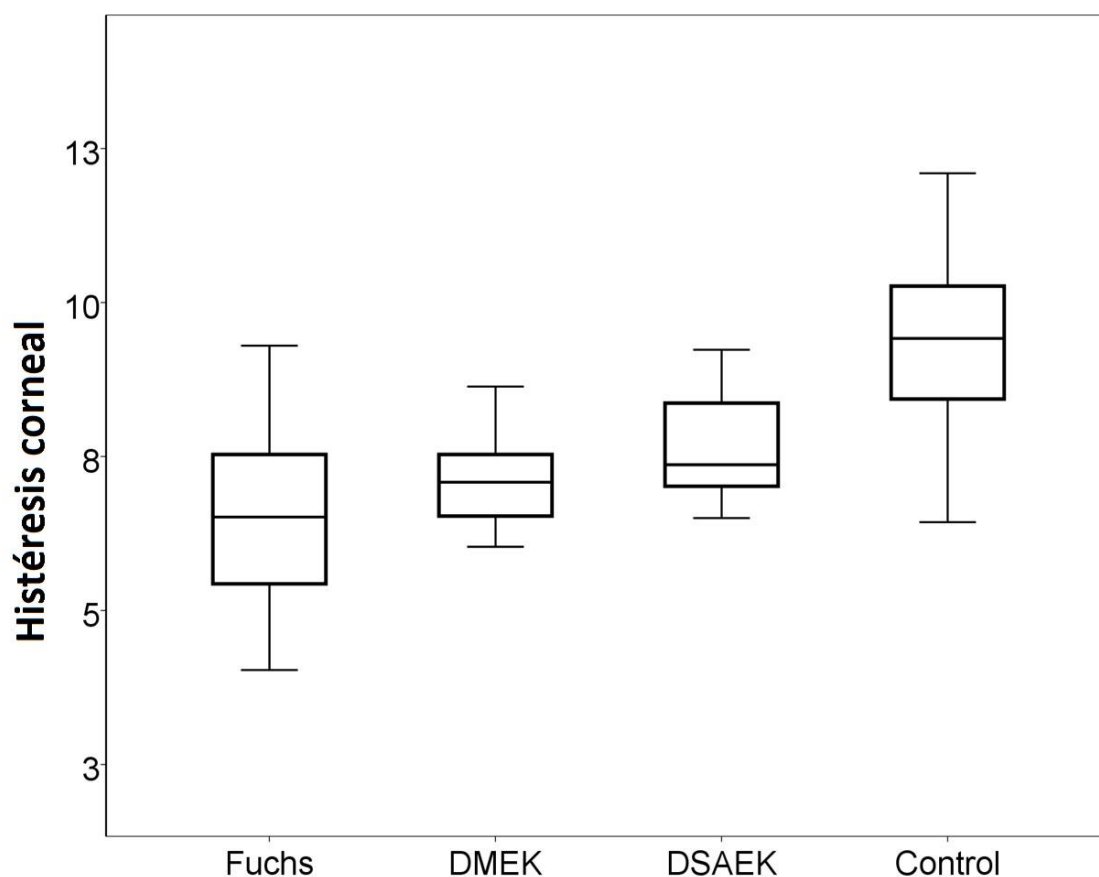


Figura 19: Histéresis corneal en los cuatro grupos analizados en el estudio transversal.

9.1.2. No existen diferencias significativas en histéresis corneal entre pacientes con un seguimiento tras trasplante menor (<6 meses) o mayor (>1 año)

El análisis de subgrupos del grupo DSAEK mostró que el subgrupo DSAEK medido dentro de los primeros 6 meses (n=7) tras la cirugía tuvo una media de HC de $7,16 \pm 1,72$, mientras que el subgrupo DSAEK medido 1 año tras la cirugía (n=12) mostró una media de HC de $7,40 \pm 1,37$ (P = 0,757). No hubo suficientes casos DMEK en esta fase del estudio para llevar a cabo este análisis de subgrupos.

9.2. FACTOR DE RESISTENCIA CORNEAL

9.2.1. El factor de resistencia corneal es significativamente mayor en pacientes controles que en el resto de grupos, pero hay una tendencia a valores más altos en los pacientes con resolución del edema tras trasplante endotelial.

La media del FRC fue $9,72 \pm 1,75$ (intervalo de 5,67 a 12,83) en el grupo control; $6,63 \pm 1,92$ (intervalo de 3,50 a 10,67) en el grupo DF; $7,81 \pm 1,78$ (intervalo de 3,50 a 10,77) en el grupo DSAEK; y $7,82 \pm 1,25$ (rango de 5,23 a 9,63) en el grupo DMEK.

Se encontró una diferencia significativa cuando se compararon los cuatro grupos ($p < 0,001$, test de ANOVA). La media de FRC tanto en el grupo DF ($P < 0,001$, prueba t no pareada), DSAEK ($P < 0,001$) y DMEK ($P = 0,006$) fue significativamente menor que en los controles (figura 20). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la media de FRC entre los grupos DF, DMEK y DSAEK. No obstante, al igual que para la HC, se observa una tendencia de los valores de FRC a ser más altos en los casos operados de DSAEK y DMEK que los casos con DF.

9.2.2. No existen diferencias significativas en el factor de resistencia corneal entre pacientes con un seguimiento tras trasplante menor (<6 meses) o mayor (>1 año)

El análisis de subgrupos del grupo DSAEK mostró que el subgrupo DSAEK medido dentro de los primeros 6 meses (entre el 3º y el 6º mes) de la cirugía tuvo una media de FRC de $7,24 \pm 2,23$ y el subgrupo de DSAEK en el que se realizaron las medidas 1 año tras la cirugía presentó una media de $7,91 \pm 1,42$. Al igual que en el análisis de HC, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre la media FRC entre estos subgrupos ($P = 0,500$). No hubo suficientes casos DMEK en esta fase del estudio para llevar a cabo este análisis de subgrupos.

RESULTADOS

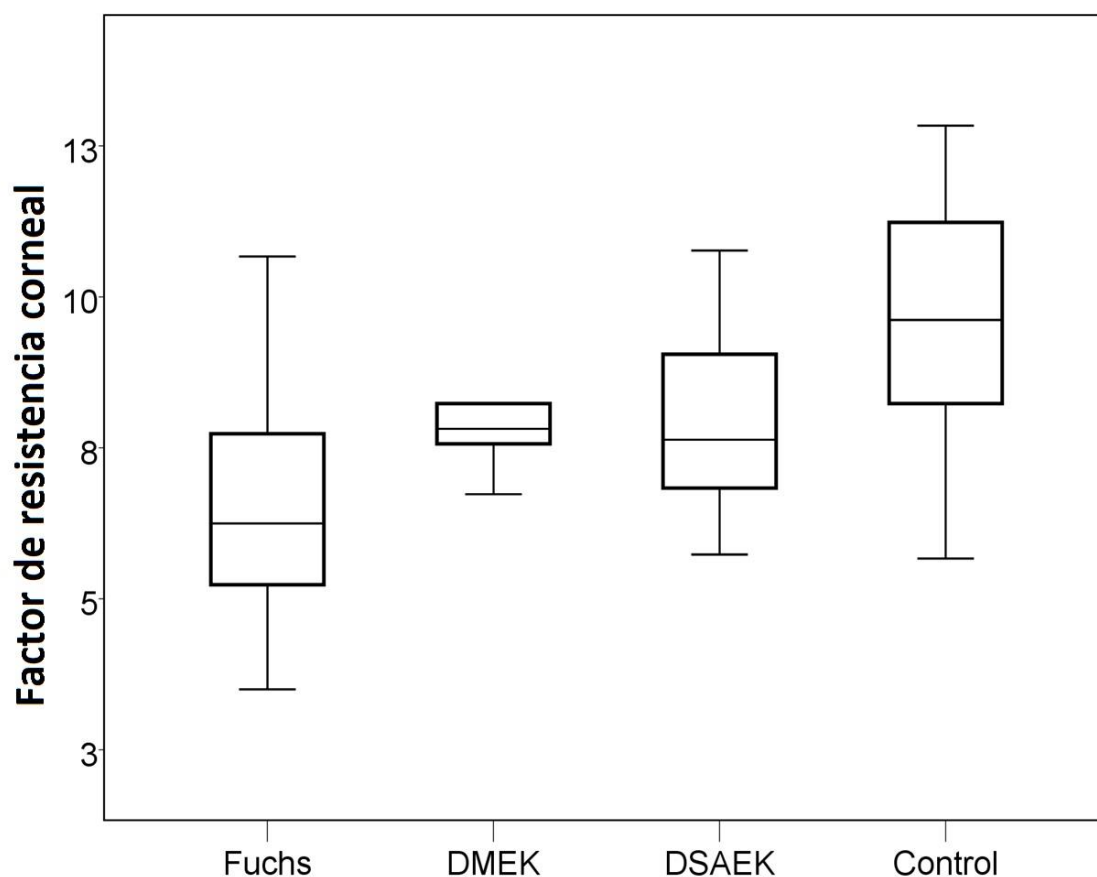


Figura 20: Análisis del FRC en los 4 grupos analizados en el estudio transversal.

9.3. ESPESOR CORNEAL CENTRAL

El grosor corneal central es significativamente mayor en los pacientes con distrofia de Fuchs y los pacientes operados de DSAEK que en los pacientes operados de DMEK y los controles

El GCC medio fue $559,83 \pm 39,67$ micras (rango de 459,33 a 644,66) en el grupo control; $636,98 \pm 65,19$ micras (rango 540,33-798,55) en el grupo DF; $645,64 \pm 80,91$ (rango de 509,66 a 794,33) en el grupo DSAEK; y $564,38 \pm 93,03$ (rango de 488,33 a 759,82) en el grupo DMEK.

RESULTADOS

El test de ANOVA mostró una diferencia significativa al analizar los cuatro grupos ($P < 0,001$). El GCC en el grupo control fue significativamente más delgado que el grupo DF ($P < 0,001$, prueba t no pareada) dado el mayor grosor en el grupo de DF por el edema corneal. No hubo diferencias estadísticamente significativas comparando el GCC del grupo control con el grupo DMEK ($P = 0,444$) como es de esperar tras la resolución del edema. No obstante, al comparar el GCC en pacientes controles y el grupo DSAEK sí se observó un grosor significativamente mayor en el segundo grupo ($P < 0,001$) debido a que, aunque el edema se resuelve en estos casos el injerto introducido tiene estroma que aumenta el GCC.

9.4. PRESIÓN INTRAOCULAR MEDIDA CON LA TONOMETRÍA DE APLANACIÓN GOLDMANN

La PIO medida con Goldmann es significativamente mayor en el grupo de pacientes operados de DMEK

La media de la TAG fue de $15,84 \pm 3,31$ mmHg (rango de 10,33 a 21,00) en el grupo control; $14,54 \pm 4,11$ mmHg (rango 9,00 a 21,00) en el grupo DF; $15,39 \pm 3,69$ mmHg (rango 7,33 a 21,00) en el grupo DSAEK; y $19,69 \pm 3,79$ mmHg (rango de 14,00 a 25,3) en el grupo DMEK.

Se encontró una diferencia significativa entre los cuatro grupos ($p = 0,004$, prueba de ANOVA), dado que la media de PIO con TAG fue significativamente mayor en el grupo DMEK comparado con el grupo de DF ($P = 0,018$, prueba t no pareada), el grupo DSAEK ($P = 0,05$) y el grupo control ($P = 0,036$).

RESULTADOS

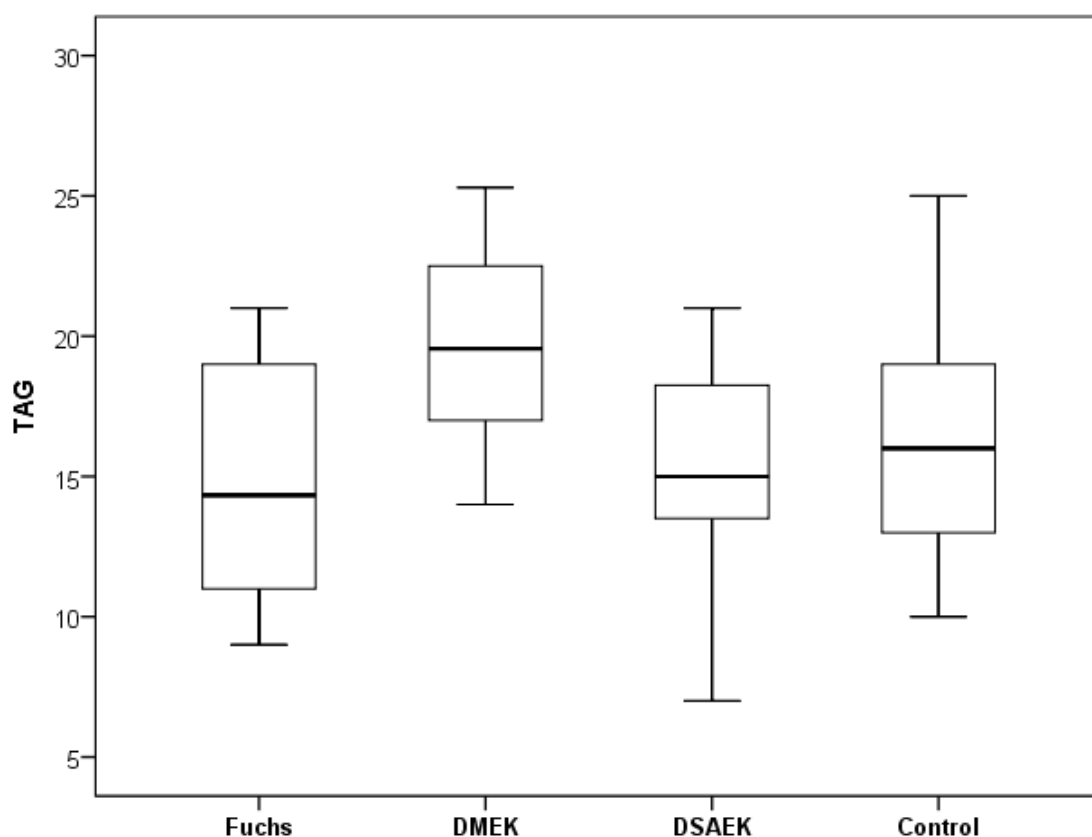


Figura 21: Análisis de la PIO medida con TAG en los 4 grupos analizados en el estudio transversal.

9.5. PRESIÓN INTRAOCULAR MEDIDA CON EL OCULAR RESPONSE ANALYZER

La IOPcc no muestra diferencias significativas en los pacientes con distrofia de Fuchs, DMEK, DSAEK o controles.

La media de IOPcc fue de $17,45 \pm 2,57$ mmHg (rango de 12,50 a 23,07) en el grupo de control; $18,82 \pm 3,12$ mmHg (rango 11,40-24,30) en el grupo DF; $18,45 \pm 4,59$ mmHg (rango de 8,30 a 28,63) en el grupo DSAEK; y $20,50 \pm 3,29$ mmHg (rango de 16,33 a 27,87) en el grupo DMEK.

RESULTADOS

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medias de IOPcc del grupo DF, DSAEK, DMEK y el grupo control. De esta manera, no se han encontrado diferencias de PIO teniendo en cuenta la compensación de la biomecánica corneal entre los distintos grupos, a pesar de que la HC y el FRC fueron significativamente mayores en el grupo control.

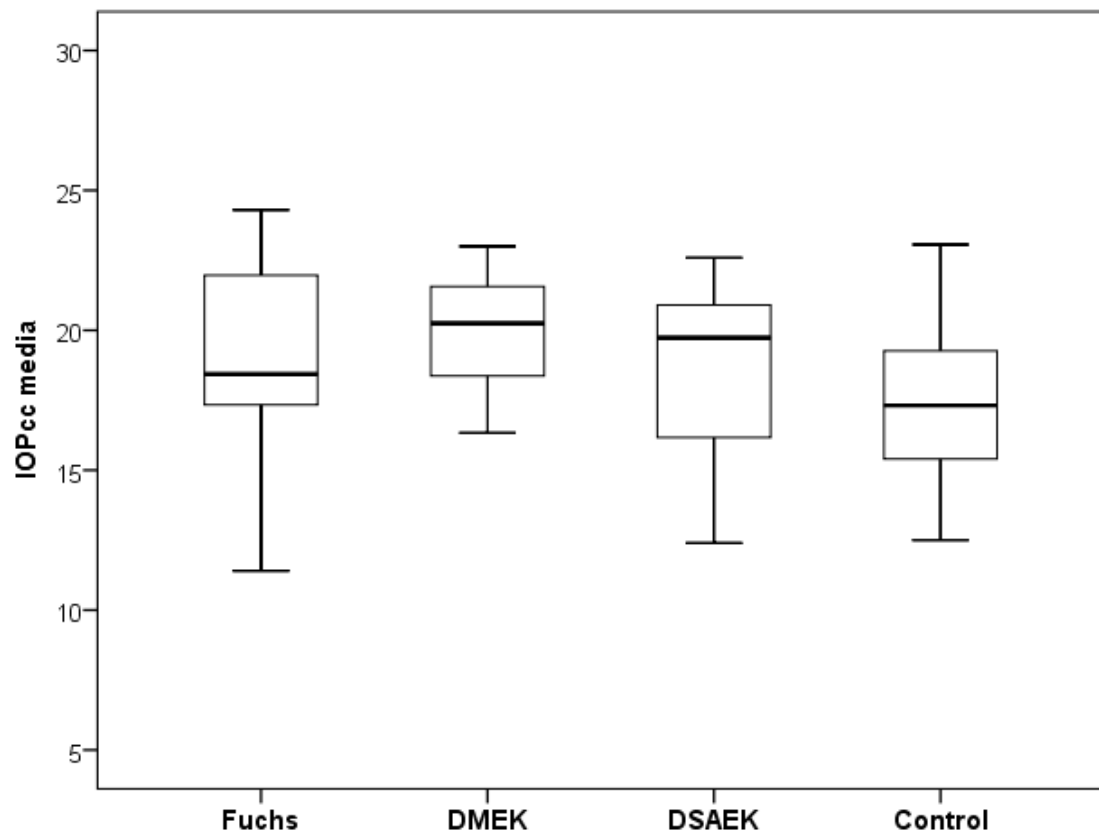


Figura 22: Análisis de la IOPcc en los 4 grupos analizados en el estudio transversal.

9.6. MICROSCOPIA CONFOCAL EN DMEK

A pesar de que en los pacientes con DMEK se recupera la transparencia corneal completa, se observan cambios irreversibles en la ultraestructura que pueden justificar la no normalización de los parámetros biomecánicos

Las imágenes confocales in vivo en pacientes operados de DMEK (Figura 23) mostraron una apariencia diferente a una configuración de córnea normal.

9.6.1. Capa de Bowman

Se objetivó una interrupción en la capa de Bowman, con áreas de parches con forma redondeada, zonas delimitadas con aspecto hiperreflectivo y un patrón reticular formado por líneas hiporreflectivas.

9.6.2. Estroma

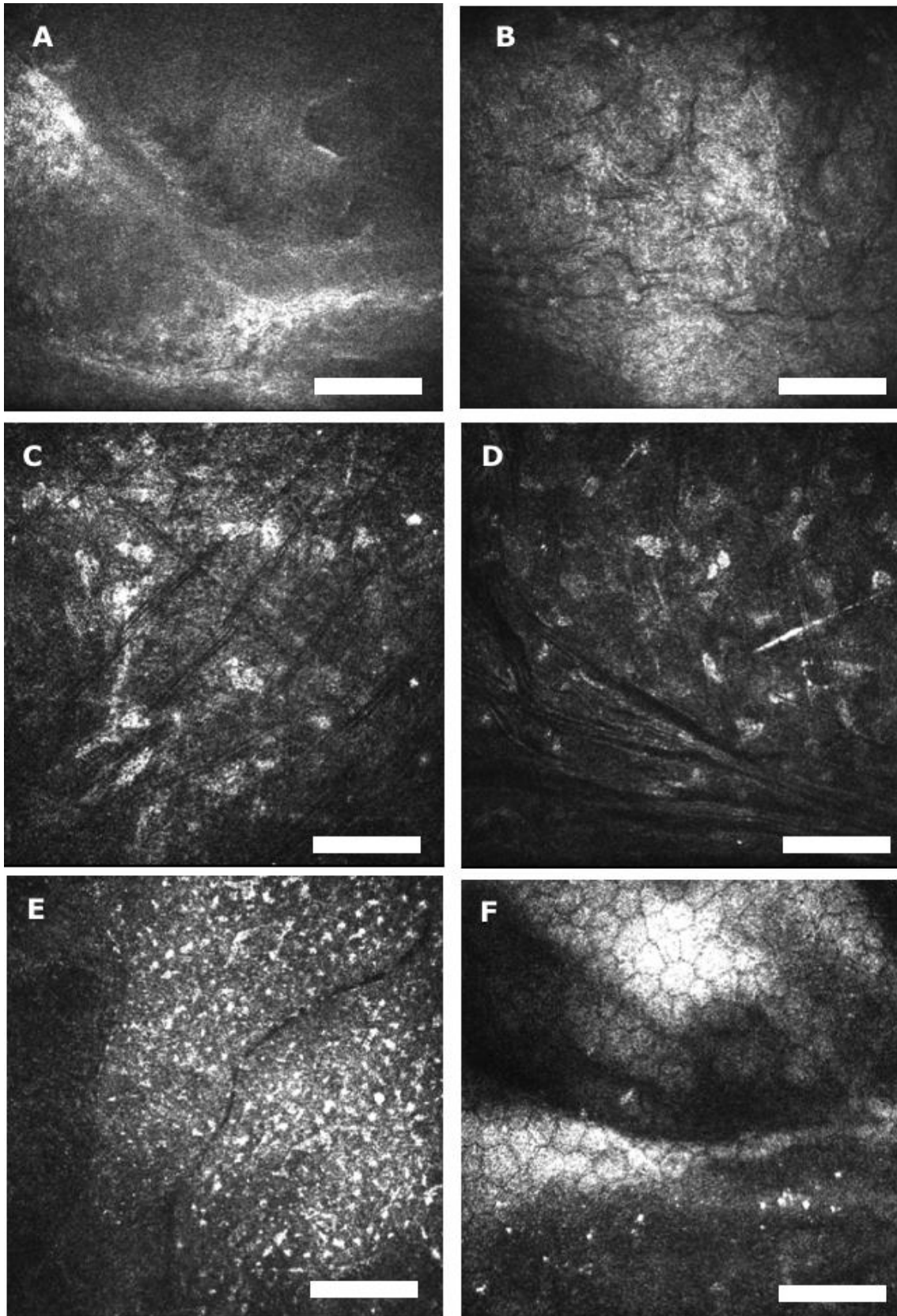
En el estroma anterior, inmediatamente debajo de la capa de Bowman, se observó una reducción de los núcleos de queratocitos visibles y depósitos pequeños en forma de aguja.

Además, se detectó la presencia de pliegues en el estroma medio e incluso en el endotelio del donante.

9.6.3. Interfaz donante-receptor

Se observó, de manera notoria, un aumento de los cuerpos refringentes a nivel de la interfaz entre donante y receptor.

RESULTADOS



RESULTADOS

Figura 23: Microscopía confocal en DMEK. La capa de Bowman muestra áreas de parches circulares y zonas hiperreflectivas (A) así como líneas hiporreflectivas conformando un patrón de malla (B). En el estroma anterior (C) y medio (D) se observaron pliegues y depósitos pequeños en forma de aguja. En el nivel de la interfaz de donante-receptor y el endotelio, hay partículas de interfaz altamente reflectantes (E y F). Bar, 100µm (x300 aumento del original).

9.7. ANÁLISIS CON LA ESTIMACIÓN GENERALIZADA DE ECUACIONES

La histéresis corneal y el factor de resistencia corneal son significativamente mayores en los controles, independientemente de edad, sexo, paquimetría y lateralidad del ojo

Los resultados del análisis de GEE se muestran en la Tabla 2. Las medidas se analizaron tomando grupo de control como grupo de referencia.

Los resultados fueron similares para HC y FRC, y las diferencias entre el grupo control con los otros 3 subgrupos fueron todas significativas ($P < 0,001$). Para ambos parámetros, se encontró la mayor diferencia con el grupo control en los ojos DF (2,72 y 3,05 de diferencia con el grupo control, en HC y FRC respectivamente). En este análisis, se observa la misma tendencia previa, es decir, valores de HC y FRC muy diferentes entre controles y pacientes con DF, y valores intermedios en los operados de DSAEK y de DMEK.

Tras ajustar por edad, sexo, paquimetría y la lateralidad del ojo (GEE^2), las diferencias fueron similares y significativas para todas las comparaciones ($P < 0,001$), pero el intervalo de confianza aumentó.

RESULTADOS

HISTÉRESIS CORNEAL						
Comparada con la media del grupo control: 9,27						
Grupo	GEE ¹	95% IC	P	GEE ²	95% IC	P
DSAEK	-1,68	(-2,64 to -0,709)	<0,001	-2,01	(-2,84 to -1,17)	<0,001
DMEK	-2,24	(-2,92 to -1,55)	<0,001	-2,38	(-3,03 to -1,74)	<0,001
Fuchs	-2,72	(-3,63 to -1,80)	<0,001	-2,60	(-3,54 to -1,67)	<0,001
FACTOR DE RESISTENCIA CORNEAL						
Comparada con la media del grupo control: 9,72						
Grupo	GEE ¹	95% IC	P	GEE ²	95% IC	P
DSAEK	-1,88	(-2,82 to -0,93)	<0,001	-2,02	(-3,03 to -1,01)	<0,001
DMEK	-1,87	(-2,79 to -0,94)	<0,001	-2,08	(-3,11 to -1,05)	<0,001
Fuchs	-3,05	(-4,17 to -1,93)	<0,001	-3,05	(-4,23 to -1,88)	<0,001

Tabla 2: Análisis de las diferencias entre los tres grupos en comparación con el grupo control utilizando el modelo univariado de la estimación generalizada de ecuaciones (GEE) para ajustar las correlaciones entre los ojos del mismo paciente (GEE¹) y con el modelo multivariado de GEE para tener en cuenta la edad, el sexo, la paquimetría y la lateralidad del ojo (GEE²), en la histéresis corneal y factor de resistencia corneal.

RESULTADOS

En los análisis de regresión múltiple no se encontró ninguna influencia significativa de la edad, el sexo, la paquimetría o el tiempo de seguimiento en HC o el FRC ($p > 0,163$).

10. RESULTADOS DEL ESTUDIO PROSPECTIVO

La edad media de los pacientes fue de $70,6 \pm 10,8$ años (rango 44-90 años). 23 pacientes fueron mujeres (69,7%).

El 78,8% ($n=26$) de las queratoplastias se realizaron en ojos pseudofáquicos, mientras que a 7 ojos (4 DMEK y 3 DSAEK) se les realizó una facoemulsificación durante la queratoplastia.

La agudeza visual mejor corregida de los pacientes operados de queratoplastia laminar posterior mejoró de $0,71 \pm 0,23$ logMAR a $0,26 \pm 0,21$ logMAR ($P = 0,011$). Se detectó un incremento de la PIO inducida por esteroides en 19 ojos (57 %), 15 DSAEK y 4 DMEK, que fue controlado médicamente por completo, sustituyendo el colirio de dexametasona por el de fluorometolona en todos los casos. En los casos en que esto no fue suficiente, los pacientes fueron excluidos del estudio. No se observó turbidez ni *haze* del injerto o dislocación durante el seguimiento. Durante el seguimiento postoperatorio, al observar una hipertensión ocular en cualquiera de las visitas, se cambió el tipo de corticoide utilizado, de prednisona a fluorometolona, por ser el segundo menos potente y con menos efecto a nivel de tensión ocular (344), (317). Al año, 9 pacientes con DMEK (69,2%) seguían en tratamiento con prednisona, mientras que 4 habían cambiado a fluorometolona. En los pacientes operados de DSAEK, el cambio a fluorometolona fue mayor: al año, 5 pacientes continuaban con prednisona (25%), por el 75% que cambiaron a fluorometolona.

RESULTADOS

10.1. CAMBIOS EN EL PRIMER AÑO POSTQUERATOPLASTIA EN FACTOR DE RESISTENCIA CORNEAL, HISTÉRESIS CORNEAL Y PAQUIMETRÍA

10.1.1. Durante el primer año tras la DMEK, la histéresis corneal y el factor de resistencia corneal muestran ambos una tendencia no significativa a un aumento progresivo. Tras la DSAEK, la tendencia a aumentar la encontramos solo en el factor de resistencia corneal, sin haber tampoco significación estadística

Como se aprecia en las tablas 3 y 4, la HC en los pacientes operados de DMEK aumenta respecto al estado preoperatorio en todas las visitas, aunque sin significación estadística ($P > 0,142$). En los pacientes operados de DSAEK, no obstante, existe una disminución no significativa de la HC en la visita de los 3 y 6 meses para un posterior aumento al año.

El FRC muestra un aumento progresivo en la evolución durante el primer año postoperatorio tanto en los pacientes operados de DSAEK como en los operados de DMEK (figuras 26 y 27). Las diferencias tampoco fueron significativas ($P > 0,141$).

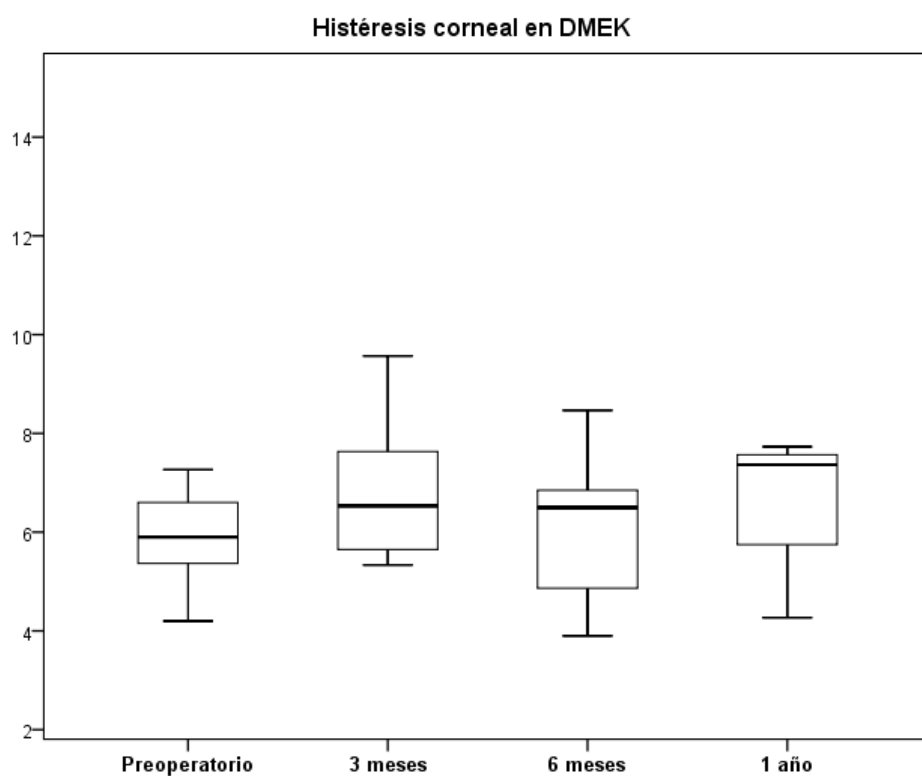
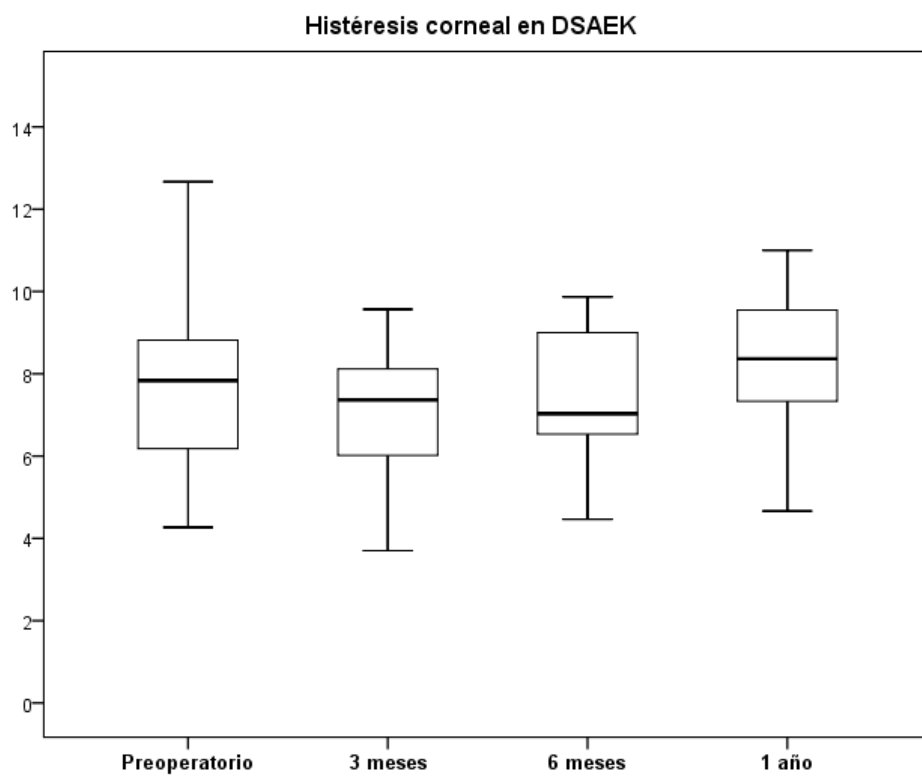
DSAEK (n=20)	Pre-cirugía	3 meses	6 meses	12 meses
FRC	7,63 (3,90)	8,02 (3,97)	8,17 (1,92)	8,35 (2,25)
		[0,857]	[0,579]	[0,375]
HC	8,01 (5,39)	7,56 (3,26)	7,36 (1,63)	8,04 (1,69)
		[0,576]	[0,545]	[0,985]

RESULTADOS

DMEK (n=13)	Pre-cirugía	3 meses	6 meses	12 meses
FRC	6,38 (1,31)	7,24 (1,81) [0,388]	7,17 (1,62) [0,173]	7,24 (1,43) [0,141]
HC	5,86 (1,37)	6,83 (1,40) [0,237]	7,43 (4,46) [0,288]	6,69 (1,25) [0,142]

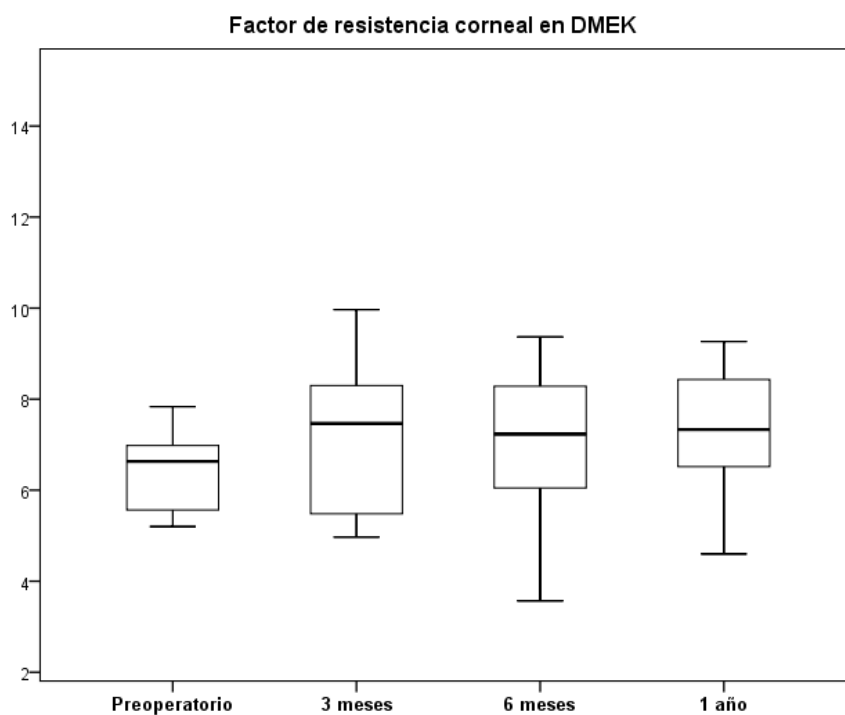
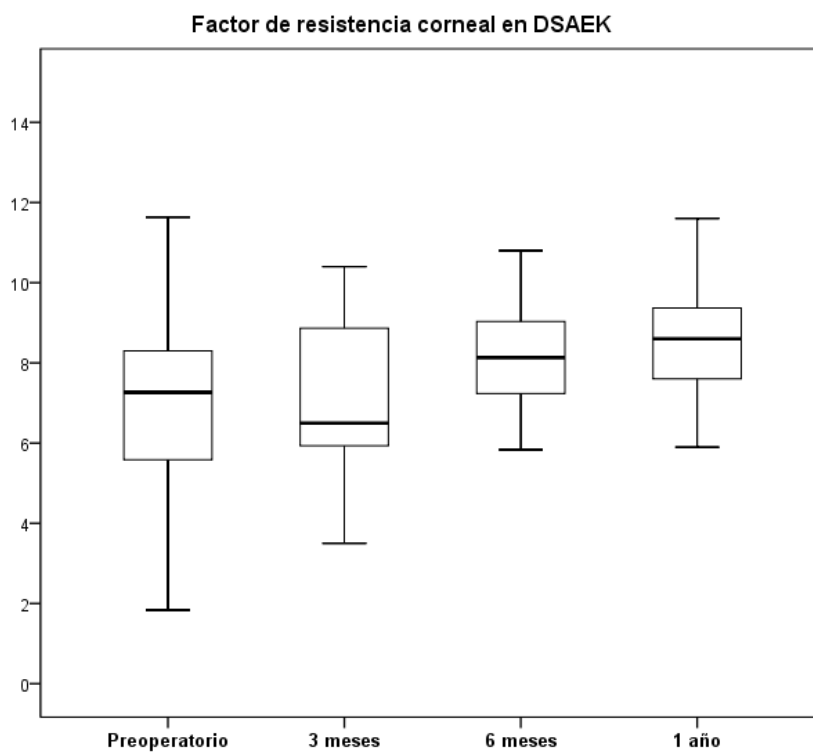
*Tablas 3 y 4: Cambios en la biomecánica de la córnea en los pacientes operados de DSAEK y DMEK durante el primer año postoperatorio. Los datos se muestran como media (desviación estándar) [P]: comparación con las medidas antes de la cirugía. El símbolo “***” se ha usado para marcar las diferencias estadísticamente significativas.*

RESULTADOS



Figuras 24 y 25: Análisis de la evolución de la HC durante el primer año postoperatorio en DSAEK y DMEK.

RESULTADOS



Figuras 26 y 27: Análisis de la evolución del FRC durante el primer año postoperatorio en DSAEK y DMEK.

RESULTADOS

10.1.2. El tamaño poblacional incluido en el estudio debería haber sido suficiente para detectar diferencias clínicamente significativas

Ante la ausencia de bibliografía relacionada al comienzo del estudio que nos permitiera calcular el tamaño muestral necesario para encontrar diferencias significativas, realizamos en este momento un cálculo para comprobar qué diferencias tendríamos capacidad de haber encontrado con nuestro tamaño muestral. Así, la diferencia mínima detectable con nuestra muestra, mediante una prueba unilateral con riesgo alfa de 5% y potencia del 80%, sería de 1,02 para la HC en DSAEK y 1,10 para la HC en el grupo DMEK. Así, si hubiese diferencias significativas mayores de 1,10, nuestra muestra poblacional habría sido capaz de detectarlas. Dado que las diferencias obtenidas son menores, es posible que existan diferencias significativas en la HC entre el preoperatorio y el año de la cirugía menores de uno y que serían necesarios más casos para que sean significativas pero, en tal caso, una diferencia menos de 1 en HC no tendría apenas trascendencia clínica.

10.1.3. La histéresis corneal y el factor de resistencia corneal son inferiores a los controles un año tras la cirugía

Las diferencias en los parámetros biomecánicos de la visita de los 3, 6 y 12 meses de los pacientes operados con los controles son similares a las encontradas en el estudio transversal como se observa en las tablas 5 y 6. En los pacientes operados de DSAEK se encuentran valores significativamente inferiores de HC y FRC respecto a los controles desde la visita de los 3 meses ($P < 0,010$ y $P < 0,027$ respectivamente). En los pacientes operados de DMEK, las diferencias fueron significativas con los controles también desde la visita de los 3 meses ($P < 0,036$ y $P < 0,001$ respectivamente).

RESULTADOS

DSAEK (n=20)	3 meses	6 meses	1 año	Controles (n=20)
HC	7,56 (3,26) [0,010]	7,36 (1,63) [<0,001]	8,04 (1,69) [<0,001]	11,24 (2,76)
FRC	8,02 (3,97) [0,027]	8,17 (1,92) [<0,001]	8,35 (2,25) [0,001]	10,95 (1,77)

DMEK (n=13)	3 meses	6 meses	1 año	Controles (n=13)
HC	6,83 (1,40) [<0,001]	7,43 (4,46) [0,036]	6,69 (1,25) [<0,001]	9,80 (0,95)
FRC	7,24 (1,81) [0,001]	7,17 (1,62) [<0,001]	7,24 (1,43) [<0,001]	10,09 (1,14)

*Tablas 5 y 6: Análisis de las diferencias entre los parámetros biomecánicos de la visita de los 3, 6 y 12 meses postoperatoria y ojos controles emparejados por edad y sexo. Los datos se muestran como media (desviación estándar) [P]: comparación con las medidas antes de la cirugía. El símbolo “**” se ha usado para marcar las diferencias estadísticamente significativas*

RESULTADOS

10.1.4. El grosor corneal central disminuye tras realizar la DMEK, mientras que no cambia tras la DSAEK

La paquimetría se redujo después de realizar DMEK, de manera significativa en cada visita postoperatoria ($P < 0,001$) (figura 28), a diferencia de los pacientes operados de DSAEK, donde el GCC se mantuvo similar al valor preoperatorio en todas las visitas postoperatorias ($P > 0,191$) (figura 29).

Estos resultados son debidos a que, aunque en ambos casos se recupera la transparencia corneal, el injerto en las DSAEK tiene una capa de estroma, ausente en las DMEK.

DSAEK (n=20)	Pre-cirugía	3 meses	6 meses	12 meses
GCC	651,46 (80,94)	643,92 (55,31)	655,35 (55,35)	650,67 (64,21)
		[0,645]	[0,400]	[0,558]

DMEK (n=13)	Pre-cirugía	3 meses	6 meses	12 meses
GCC	651,00 (82,07)	486,90 (47,61)	487,61 (44,56)	498,38 (27,01)
		[<0,001**]	[<0,001**]	[<0,001**]

*Tablas 7 y 8: Cambios en el grosor corneal central (GCC) de la córnea en los pacientes operados de DSAEK y DMEK durante el primer año postoperatorio. Los datos se muestran como media (desviación estándar) [P]: comparación con las medidas antes de la cirugía. El símbolo “**” se ha usado para marcar las diferencias estadísticamente significativas.*

RESULTADOS

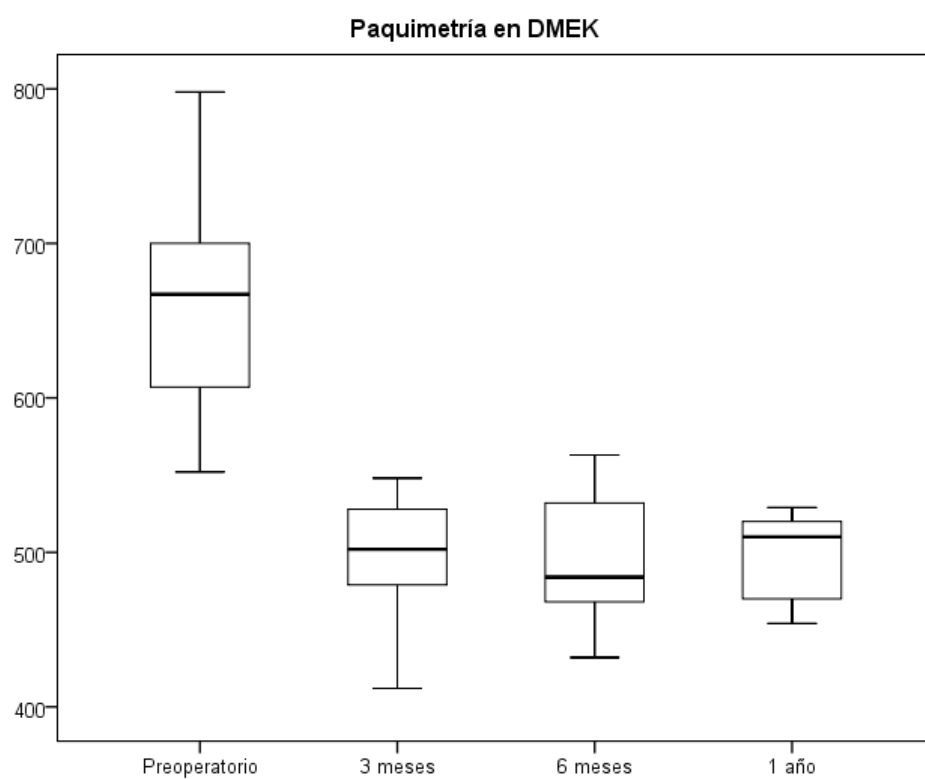
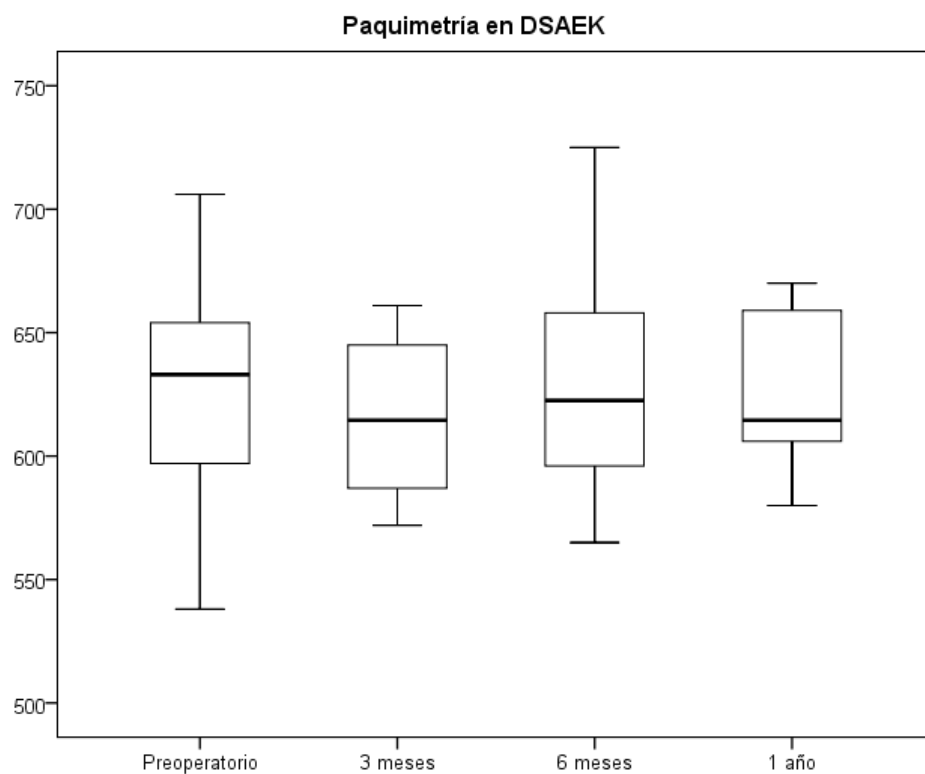
Por otro lado, y como se puede apreciar en las tablas 9 y 10, y de manera similar a los hallazgos encontrados en el análisis transversal, el GCC fue significativamente superior en los ojos operados de DSAEK que en los ojos controles ($P<0,001$). En los pacientes operados de DMEK, las diferencias no fueron significativas con los controles ($P=0,191$).

DSAEK	DSAEK (n=20)	Controles (n=20)	P
GCC	650,67 (64,21)	558,75 (38,06)	<0,001

DMEK	DMEK (n=13)	Controles (n=13)	P
GCC	498,38 (27,01)	550,38 (47,18)	0,191

*Tablas 9 y 10: Análisis de las diferencias entre el GCC de la visita de los 12 meses postoperatoria y ojos controles emparejados por edad y sexo. Los datos se muestran como media (desviación estándar) [P]: comparación con las medidas antes de la cirugía. El símbolo “***” se ha usado para marcar las diferencias estadísticamente significativas.*

RESULTADOS



Figuras 28 y 29: Análisis de la evolución de la paquimetría durante el primer año postoperatorio en DSAEK y DMEK.

RESULTADOS

10.2. EVOLUCIÓN DE LA PIO TRAS CIRUGÍA CON DISTINTOS MÉTODOS

Las tablas 11 y 12 resumen los cambios en el tiempo en mediciones de la PIO con el TAG, el ORA (IOPcc y IOPg) y el TCD, así como las propiedades biomecánicas, comparando cada visita con el análisis preoperatorio.

DSAEK (n=20)	Pre-cirugía	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 12 meses
TAG	17,06 (4,20)	17,40 (6,37)	16,61 (3,22)	16,76 (4,06)
		[0,770]	[0,646]	[0,819]
IOPcc	20,73 (6,89)	20,30 (6,46)	19,82 (5,09)	18,12 (4,58)
		[0,984]	[0,587]	[0,105]
IOPg	16,08 (8,18)	17,33 (7,63)	16,55 (5,25)	15,62 (4,73)
		[0,635]	[0,810]	[0,787]
TCD	18,33 (3,69)	19,41 (4,04)	21,00 (4,54)	20,65 (3,62)
		[0,093]	[0,137]	[0,027**]

RESULTADOS

DMEK (n=13)	Pre-cirugía	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 12 meses
TAG	15,56 (4,08)	17,11 (4,02) [0,283]	17,54 (3,01) [0,196]	17,46 (2,77) [0,124]
IOPcc	20,10 (3,98)	19,42 (3,93) [0,747]	21,03 (4,91) [0,480]	20,45 (5,07) [0,812]
IOPg	14,89 (3,96)	14,91 (4,37) [0,996]	15,99 (5,24) [0,460]	15,65 (5,15) [0,625]
TCD	17,70 (3,72)	18,30 (5,01) [0,920]	17,75 (7,70) [0,629]	19,84 (3,11) [0,229]

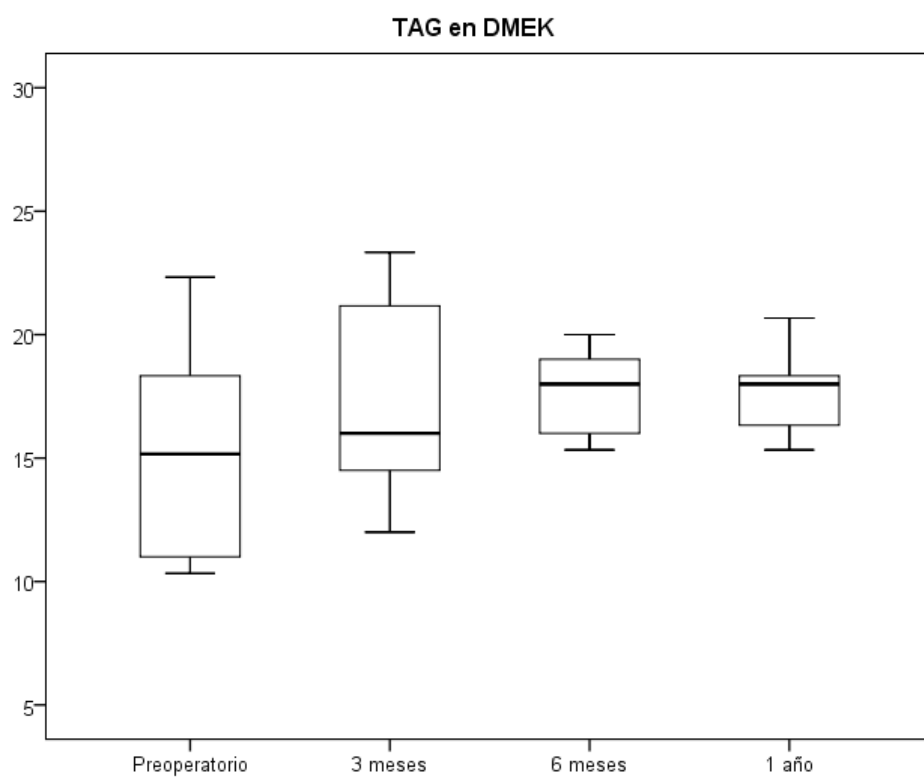
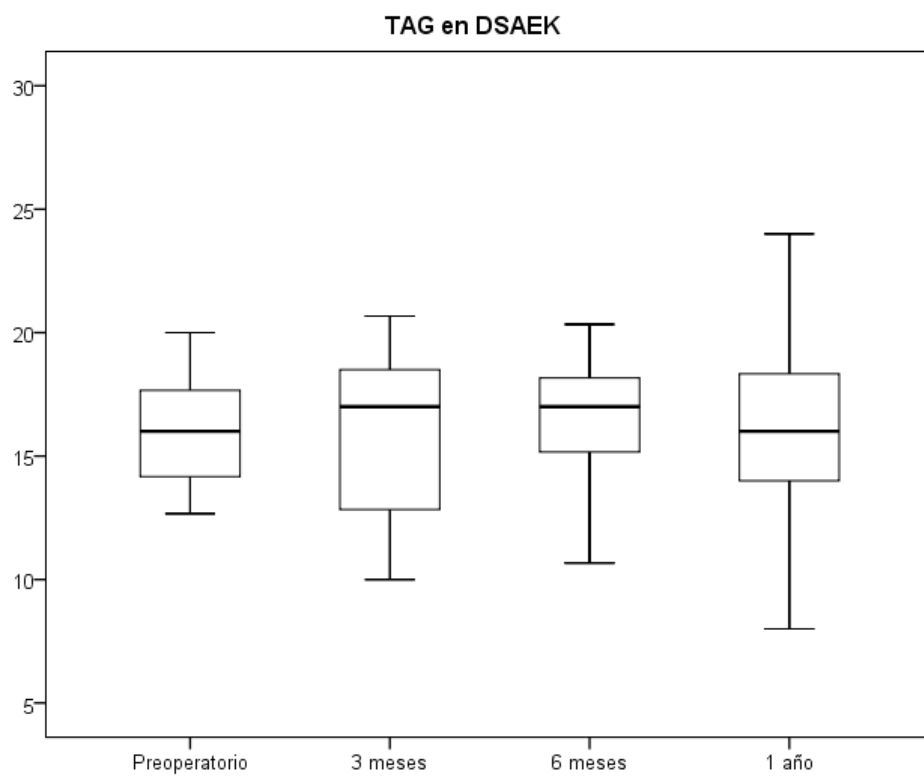
*Tablas 11 y 12: Cambios en la presión intraocular medida con TAG, ORA y TCD en los pacientes operados de DSAEK y DMEK durante el primer año postoperatorio. Los datos se muestran como media (desviación estándar) [P]: comparación con las medidas antes de la cirugía. El símbolo “**” se ha usado para marcar las diferencias estadísticamente significativas.*

10.2.1. La PIO medida con Goldmann no cambia de manera significativa tras la cirugía y durante el primer año postoperatorio, pero la tendencia es a aumentar tras la DMEK

Durante el primer año postoperatorio en los pacientes con DSAEK, no se observan cambios significativos en la PIO medida con TAG ($P > 0,646$).

En los pacientes operados de DMEK, los valores de PIO con TAG aumentaron en todas las visitas postoperatorias (figura 31). No obstante, ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa ($P > 0,283$).

RESULTADOS



Figuras 30 y 31: Análisis de la evolución de la PIO medida con TAG durante el primer año postoperatorio en DSAEK y DMEK.

RESULTADOS

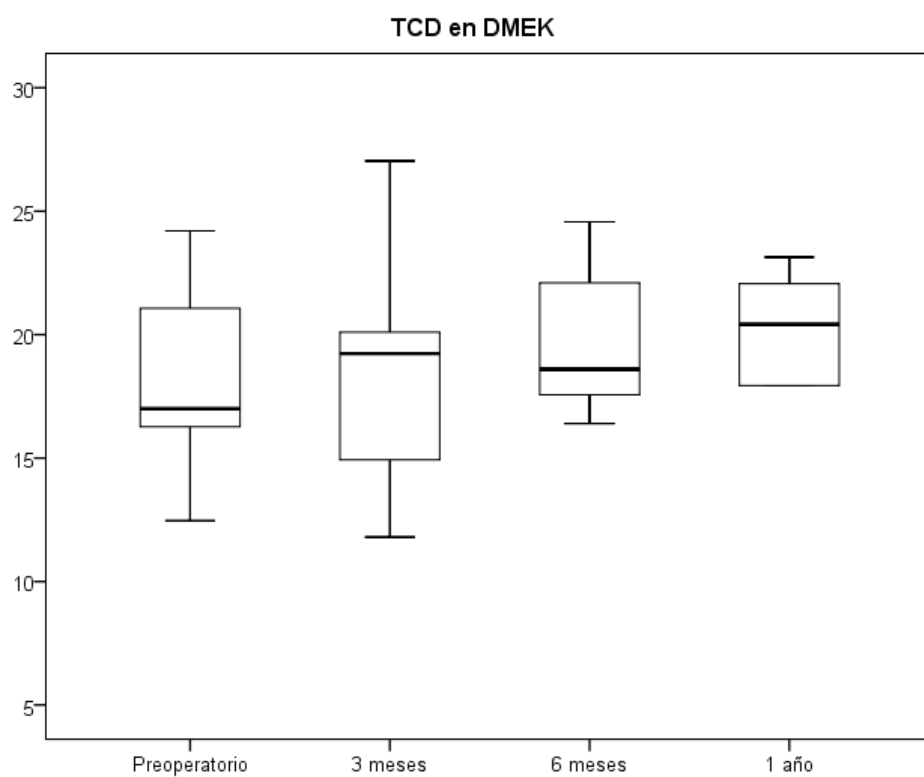
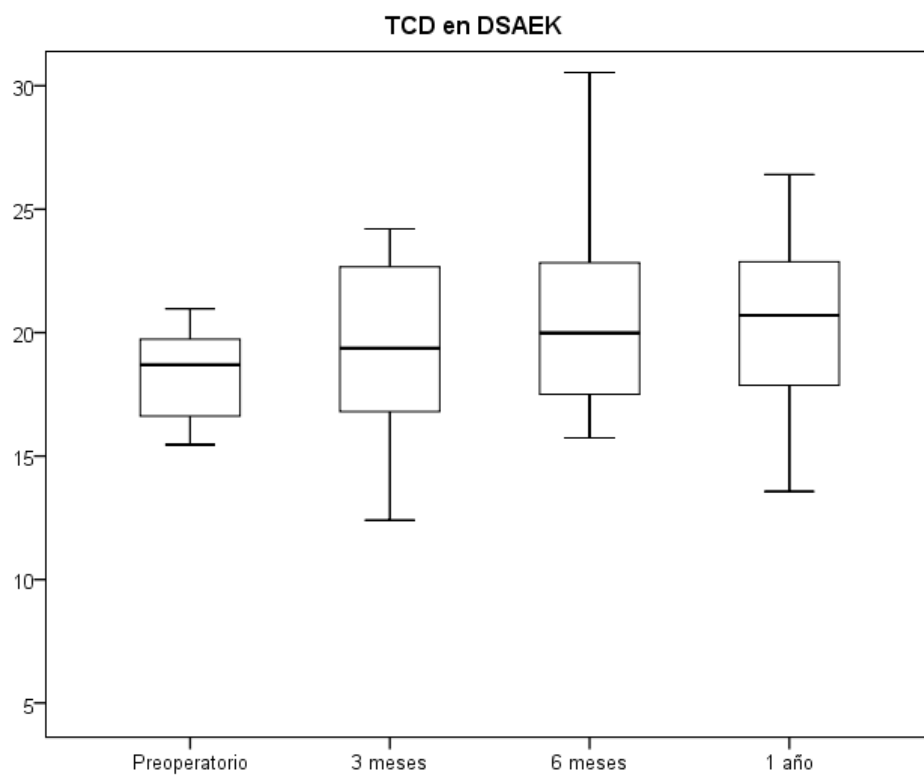
10.2.2. La PIO medida con el tonómetro de contorno dinámico aumenta en el postoperatorio de DSAEK

En todas las visitas postoperatorias de los pacientes operados de DSAEK se observó un aumento de la PIO medida con el TCD. No obstante, la única diferencia significativa detectada respecto al estado preoperatorio fue al comparar la revisión de los 12 meses tras la DSAEK ($P = 0,027$).

En los pacientes operados de DMEK se observa también un aumento de la PIO con este tonómetro en todas las visitas, sin ser las diferencias estadísticamente significativas ($P > 0,229$).

El aumento de la PIO en el postoperatorio de DSAEK, a diferencia de lo que ocurría con la TAG, que no cambiaba de manera significativa, puede ilustrar el aumento en la medida de la TCD con paquimetrías elevadas, ya que se ha publicado que la diferencia TCD-TAG aumenta si la paquimetría es superior a 550 micras (345).

RESULTADOS



Figuras 32 y 33: Análisis de la evolución de la PIO medida con TCD durante el primer año postoperatorio en DSAEK y DMEK.

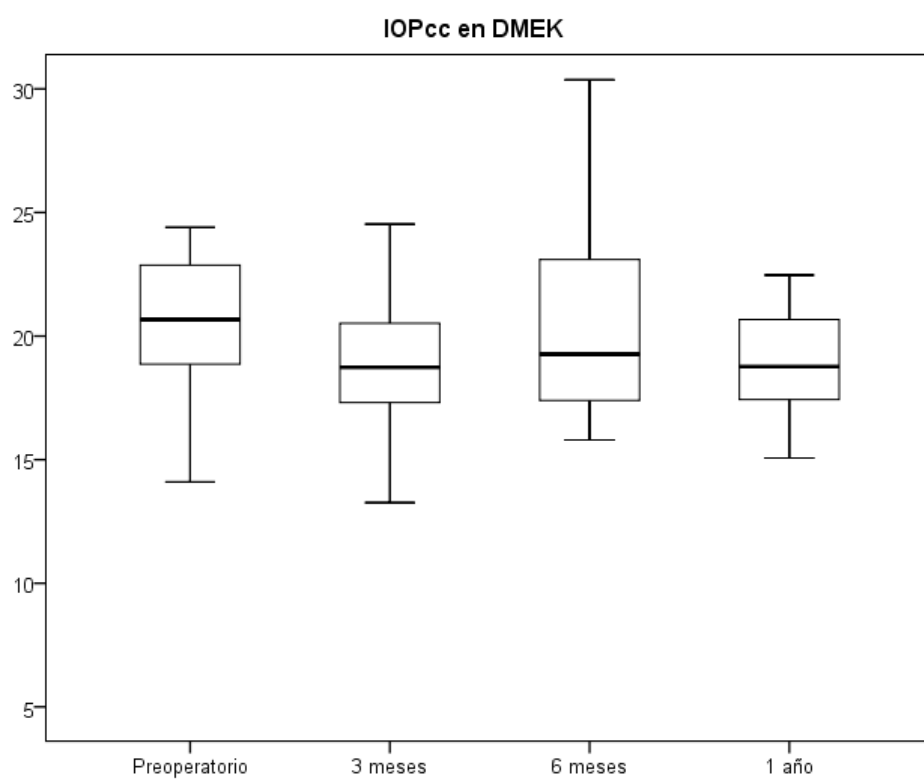
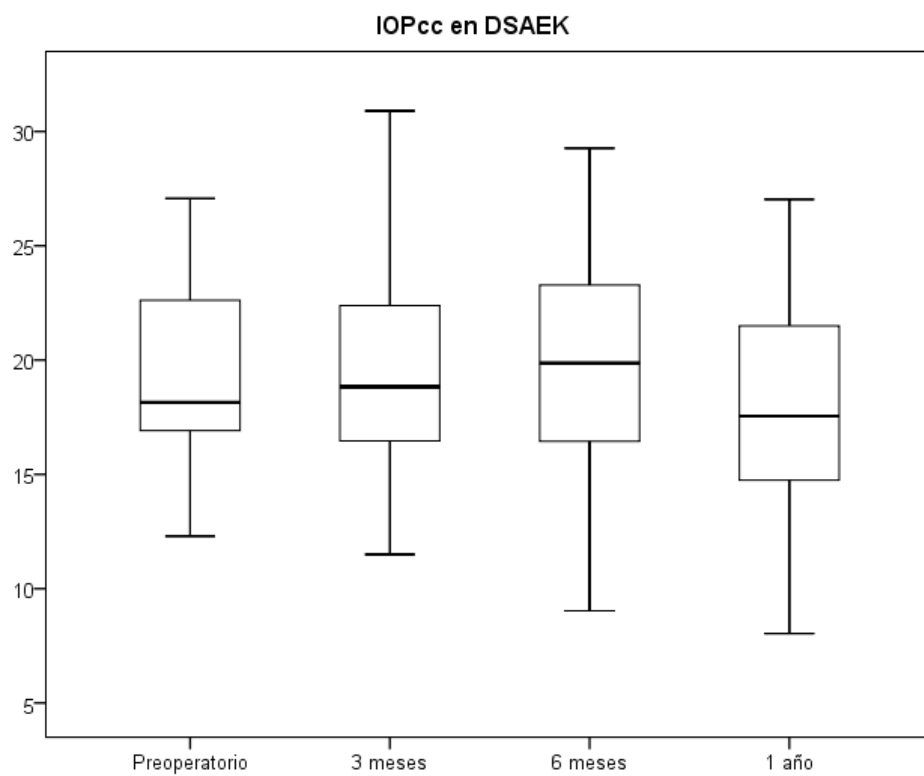
RESULTADOS

10.2.3. La IOPcc y la IOPg tienden a disminuir en el postoperatorio de DSAEK aunque de manera no significativa.

En los pacientes operados de DSAEK, se observa un descenso no significativo de la IOPcc y de la IOPg ($P>0,105$ y $P>0,635$ respectivamente).

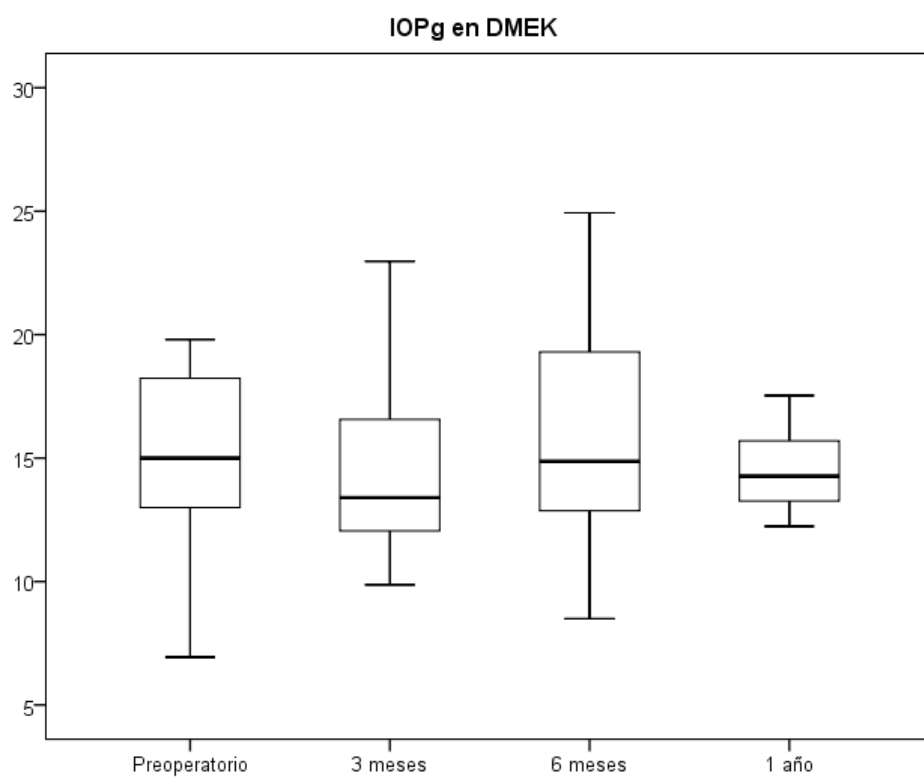
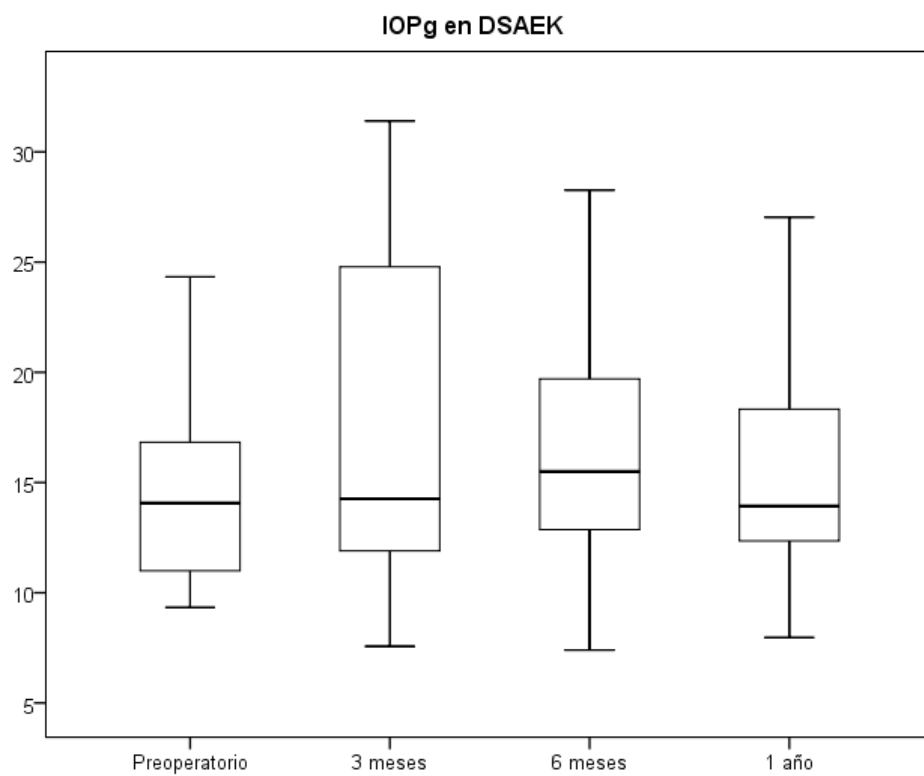
En los pacientes operados de DMEK, las medidas de la PIO aportadas por el ORA no muestran ninguna tendencia ni cambios significativos, siendo las diferencias entre la medida pre y postoperatoria con la IOPcc y la IOPg menores de 0,35 y 0,76 mmHg respectivamente.

RESULTADOS



Figuras 34 y 35: Análisis de la evolución de la PIO medida con IOPcc durante el primer año postoperatorio en DSAEK y DMEK.

RESULTADOS



Figuras 36 y 37: Análisis de la evolución de la PIO medida con ORA durante el primer año postoperatorio en DSAEK y DMEK.

RESULTADOS

10.3. ACUERDO DE LA MEDIDA DE PIO CON LA TAG Y EL RESTO DE TONOMETRÍAS

Encontramos que en pacientes con DF, la IOPcc y el TCD sobreestiman la PIO respecto a la TAG de manera significativa ($P < 0,001$ y $P = 0,020$) mientras que no existen diferencias significativas IOPg-TAG ($P = 0,371$). Lo mismo ocurre en pacientes operados de DSAEK ($P = 0,024$, $P < 0,001$ y $P = 0,057$ para diferencias IOPcc-TAG; TCD-TAG e IOPg-TAG respectivamente). En pacientes operados de DMEK, la IOPcc también sobreestima la PIO respecto a la TAG significativamente ($P = 0,022$), mientras que no existen diferencias significativas entre TCD – TAG ($P = 0,069$) ni tampoco entre IOPg–TAG ($P = 0,136$).

No obstante, para un análisis más preciso que evaluara el acuerdo entre estos distintos métodos de tonometría, utilizamos el análisis del CCI (tabla 13) y las gráficas de Bland-Altman (figuras 38-41).

CCI	IOPcc	IOPg	Pascal
GAT PREOPERATORIO	0,745	0,600	0,694
GAT 3m DMEK	0,735	0,874	0,808
GAT 6m DMEK	0,755	0,781	0,794
GAT 1 año DMEK	0,665	0,680	0,794
GAT 3m DSAEK	0,942	0,792	0,664
GAT 6m DSAEK	0,847	0,852	0,609
GAT 1 año DSAEK	0,912	0,876	0,896

RESULTADOS

Tabla 13: Acuerdo de las medidas de PIO con tonómetro Goldmann con el resto de medidas de PIO mediante el coeficiente de correlación intraclase.

10.3.1. Antes de la cirugía, el mayor acuerdo con la TAG corresponde a la medida de la IOPcc

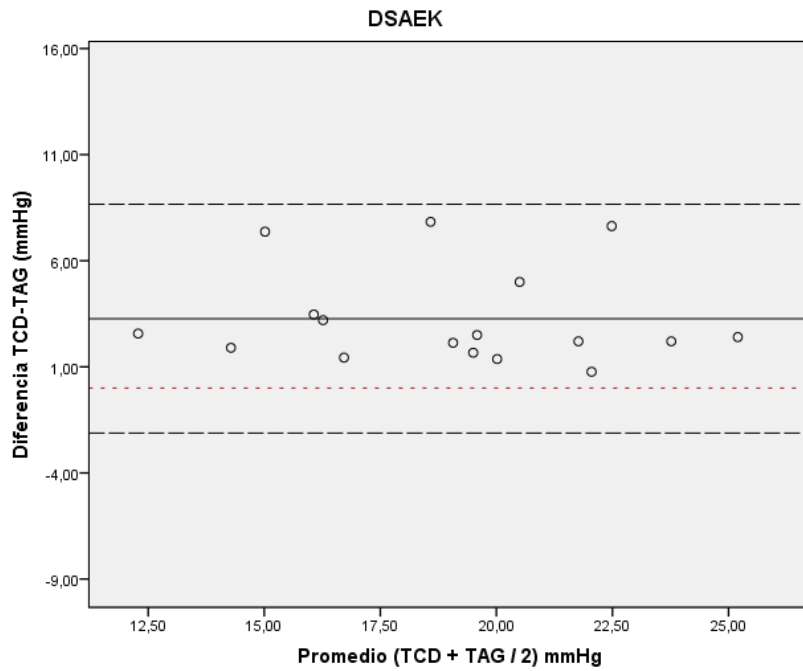
El CCI mostró un acuerdo moderado entre la TAG y los otros tonómetros en pacientes con daño endotelial y edema corneal (antes de la queratoplastia laminar posterior). El mayor acuerdo de la TAG en estos pacientes se encontró para la IOPcc (0,745), seguido de la medida de la PIO con el TCD (0,649) y la IOPg (0,600).

10.3.2. Tras la DSAEK, el acuerdo con la TAG es mayor con la IOPcc

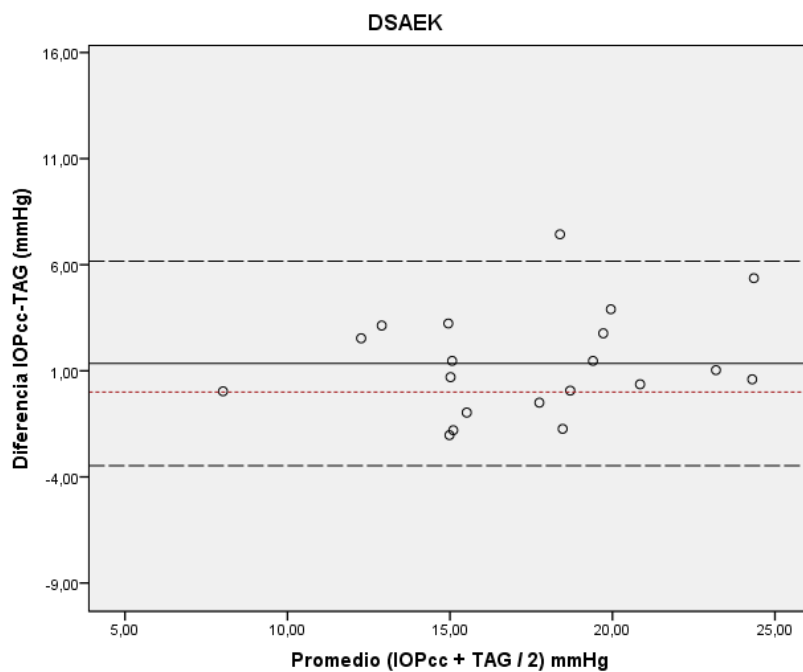
En ojos operados de DSAEK, la TAG mostró los valores más altos de CCI con la IOPcc: un acuerdo excelente en la visita de los 3 y 12 meses (0,942 y 0,912, respectivamente), y algo menor en la visita de 6 meses (0,847). Comparativamente, el TCD aportó unos valores de acuerdo con la TAG inferiores (0,664, 0,609 y 0,896 en los 3, 6 y 12 meses respectivamente), y la IOPg mostró una concordancia óptima con TAG (CCI: 0,792, 0,852 y 0,876 en los 3, 6 y 12 meses respectivamente).

Las gráficas de Bland-Altman muestran un resultado complementario al anterior. Se observan mayores diferencias entre la TCD y la TAG (diferencia media 3,27; 95% límite del acuerdo de -1,98 a 7,74) (Figura 38) que entre IOPcc y TAG (diferencia media 1,35; 95% límite del acuerdo de -3,47 a 6,17) (Figura 39).

RESULTADOS



- Concordancia perfecta entre las diferentes mediciones de PIO (Diferencia=0)
- Media de las diferencias entre TCD y TAG (3,27 mmHg)
- Intervalo de confianza 95% (-1,98 a 7,74 mmHg)



- Concordancia perfecta entre las diferentes mediciones de PIO (Diferencia=0)
- Media de las diferencias entre IOPcc y TAG (1,35 mmHg)
- Intervalo de confianza 95% (-3,47 a 6,18 mmHg)

RESULTADOS

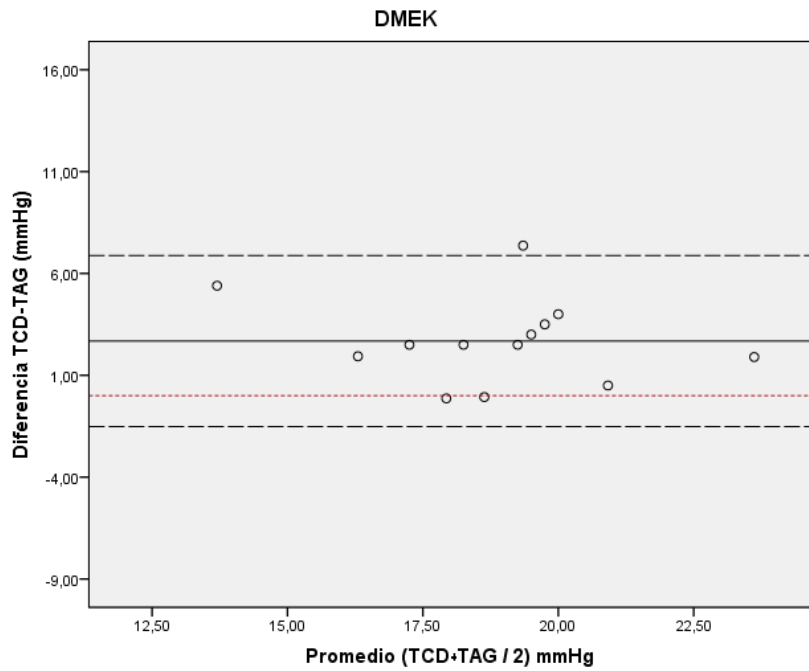
Figuras 38 y 39: Gráficas de Bland-Altman en pacientes un año después de la DSAEK comparando la PIO medida con la TAG con dos tonómetros diferentes: el ORA (IOPcc) y el TCD.

10.3.3. Tras la DMEK, el acuerdo con la TAG es mayor con el TCD

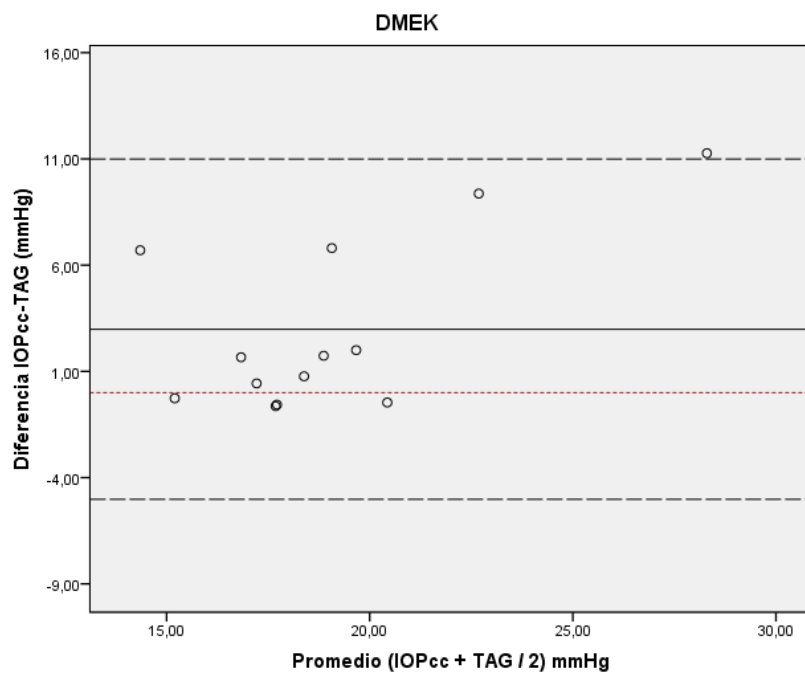
En los ojos operados de DMEK, se encontró el mayor acuerdo de la TAG con las medidas realizadas con el TCD (0,808; 0,794 y 0,794 en las medidas a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente), seguido del IOPg (CCI: 0,874, 0,781 y 0,680) y siendo la IOPcc la que menos acuerdo con la TAG presentó (CCI: 0,735, 0,755 y 0,665 a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente).

Las gráficas de Bland-Altman muestran en este caso también resultados similares al CCI. Las diferencias entre la PIO medida con el TCD y la TAG fueron menores (diferencia media 2,68; 95% límite del acuerdo de -1,52 a 6,88) (Figura 40) que entre IOPcc y TAG (diferencia media 2,98; 95% límite de acuerdo -5,04 a 11,00) (Figura 41).

RESULTADOS



- Concordancia perfecta entre las diferentes mediciones de PIO (Diferencia=0)
- Media de las diferencias entre TCD y TAG (2,68 mmHg)
- Intervalo de confianza 95% (-1,52 a 6,88 mmHg)



- Concordancia perfecta entre las diferentes mediciones de PIO (Diferencia=0)
- Media de las diferencias entre IOPcc y TAG (2,98 mmHg)
- Intervalo de confianza 95% (-5,04 a 11,00 mmHg)

RESULTADOS

Figuras 40 y 41: Gráficas de Bland-Altman en pacientes un año después de la DMEK comparando la PIO medida con la TAG con dos tonómetros diferentes: el ORA (IOPcc) y el TCD.

10.4. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON

10.4.1. La correlación PIO-paquimetría antes de la cirugía es significativa para IOPcc e IOPg

En los ojos con daño endotelial antes de la cirugía, el coeficiente de correlación de Pearson mostró una correlación positiva significativa entre el GCC y la IOPcc ($P = 0,025$), y GCC - IOPg ($P = 0,001$) y no se encontró significación estadística con la TAG ($P = 0,127$), ni con el TCD ($P = 0,216$). Por tanto, el valor de la paquimetría influye de manera directa en la medición de tonometría con IOPcc e IOPg y no lo hace en la medida de la TAG y TCD.

10.4.2. La correlación PIO-paquimetría 12 meses tras DMEK es significativa para IOPg

Un año después de la DMEK, sólo se encontró correlación significativa (positiva) del GCC con la IOPg ($P = 0,023$), mientras que en los ojos operados de DSAEK no se encontró significación en la correlación del GCC con la PIO medida con ningún tonómetro ($P > 0,143$).

10.5. MEDIDA DE LA DISPERSIÓN DE LOS MÉTODOS DE TONOMETRÍA

El menor coeficiente de variación (CV) corresponde a la medida de la PIO con el TAG, seguido del TCD

El CV de las tres medidas obtenidas con cada dispositivo en la consulta preoperatoria mostró que las medidas menos dispersas se obtuvieron con TAG, seguido por el TCD, IOPg e IOPcc (CV de 1,76; 5,81; 8,72 y 9,17 respectivamente).

En la visita postoperatoria de los 12 meses, el CV fue similar en ambos tipos de queratoplastias laminares posteriores, con los valores más bajos encontrados para TAG. En los ojos con DSAEK, el CV menor fue de 2,56; 3,43; 7,25 y 8,56 con TAG, TCD, IOPg y con IOPcc respectivamente. Del mismo modo, en los ojos DMEK, los valores de CV fueron 1,26; 3,48; 9,07 y 8,31, con TAG, TCD, IOPg y con IOPcc respectivamente.

10.6. DIFERENCIAS DE LA PIO ENTRE CONTROLES Y PACIENTES MEDIDAS CON DISTINTOS TONÓMETROS

Las diferencias entre pacientes y controles son menores con el tonómetro de contorno dinámico

El análisis comparando las medidas de la PIO con los diferentes tonómetros entre pacientes y sus controles emparejados por edad y sexo, que como hemos visto presentan valores de HC y FRC significativamente superiores, revela que la TAG presenta valores de PIO más elevados en los casos que en los controles. Esto es esperable al existir una relación inversa entre HC y PIO medida con la TAG (217,218). Lo mismo ocurre con la medida de la IOPcc, que en teoría corrige la HC en la medida (188). La medida con TCD no muestra tanta diferencia entre los pacientes y los controles pudiendo corregir la HC en la medida de la PIO.

RESULTADOS

DF	DF (n=33)	Controles (n=33)	P
TAG	16,47 (4,16)	15,68 (3,26)	0,897
IOPcc	20,48 (5,80)	17,66 (3,16)	0,015
IOPg	15,59 (6,72)	16,02 (3,56)	0,236
TCD	18,08 (3,65)	18,62 (2,88)	0,920

DSAEK	DSAEK (n=20)	Controles (n=20)	P
TAG	16,76 (4,06)	15,52 (3,83)	0,368
IOPcc	18,12 (4,58)	17,60 (3,34)	0,684
IOPg	15,62 (4,73)	16,02 (3,92)	0,682
TCD	20,65 (3,62)	18,17 (2,89)	0,060

DMEK	DMEK (n=13)	Controles (n=13)	P
TAG	17,46 (2,77)	15,92 (2,32)	0,158
IOPcc	20,45 (5,07)	17,75 (2,99)	0,112
IOPg	15,65 (5,15)	16,02 (3,08)	0,896
TCD	19,84 (3,11)	19,31 (2,83)	0,452

RESULTADOS

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

11. CAMBIOS EN LA BIOMECÁNICA CORNEAL TRAS TRASPLANTE ENDOTELIAL EN PACIENTES CON EDEMA CORNEAL

En el presente estudio se corroboran datos previamente descritos, a saber, que las córneas con edema corneal por Distrofia de Fuchs tienen unos valores biomecánicos (HC y FRC) menores que la población sin edema corneal (197,335). Se observa que considerando cifras normales de HC entre 9,23 y 10,3 (197,198,263,346) los pacientes con DF presentan cifras de HC claramente disminuidas ($6,53 \pm 1,52$) similares a las descritas por Clemmensen y Hjortdal ($6,9 \pm 1,5$) (197) y por Del Buey et al ($6,9 \pm 1,8$) (335). De manera similar ocurre para el FRC, de modo que las cifras descritas en pacientes con córneas sanas están entre 9,5 y 10,5 (197,198,263,346), superiores a las publicadas en pacientes con DF ($7,2 \pm 1,9$ (197) y $8,1 \pm 1,9$ (335)), o $6,63 \pm 1,92$ en nuestro trabajo.

Además, incluso una vez se ha resuelto dicho edema corneal con cirugía de trasplante endotelial tipo DSAEK, los valores siguen siendo inferiores a los de la población general. Encontramos en DSAEK cifras de HC disminuidas ($7,57 \pm 1,84$) similares a las descritas en pacientes con la misma cirugía por Clemmensen y Hjortdal ($7,5 \pm 1,5$) (197). Es más, igual que en este último estudio, observamos que no hay diferencias significativas entre los pacientes intervenidos de DSAEK y pacientes con DF (197). Basado en nuestro estudio prospectivo, donde comparamos la variación de la HC y el FRC tras la cirugía de DSAEK podemos señalar que no se aprecia una mejoría clara ni significativa de estos parámetros a pesar del éxito quirúrgico en la resolución del edema corneal. Cabría apuntar que con nuestra muestra tendríamos capacidad para detectar cambios de al menos 1 punto de histéresis corneal y de FRC con una prueba de significación unilateral con riesgo alfa de 5% y potencia del 80%. Diferencias menores de eso serían irrelevantes desde el punto de vista clínico.

DISCUSIÓN

Los mismos hallazgos y conclusiones son extrapolables a los pacientes operados con DMEK, lo cual es un dato que no está publicado a fecha de la escritura de la tesis. A saber que los parámetros de biomecánica corneal en pacientes operados de DMEK se encuentran disminuidos con respecto al control y que además estos parámetros no se recuperan de manera significativa después de la cirugía, aunque sí se observe una tendencia al aumento de la HC. Esta tendencia, ausente en la DSAEK, se puede deber a que los casos operados de DSAEK lo hicieron en estados diferentes de DF, incluyendo grados más avanzados de edema que los pacientes con DMEK, con mayores cambios cicatriciales ultraestructurales, y menor posibilidad de cambio de HC. La inclusión de diferentes grados de edema preoperatorio en el grupo DSAEK se pone de manifiesto al observar una desviación estándar de la HC mayor que los pacientes incluidos en el grupo de DMEK (5,4 en el grupo DSAEK por 1,3 en el grupo DMEK). Así, cuando el edema desaparece a los 3 y 6 meses de la cirugía, los valores de desviación estándar en el grupo DSAEK disminuyen progresivamente, tanto para el FRC como para la HC. Igualmente con nuestra muestra tendríamos capacidad para detectar cambios de al menos 1,2 puntos de histéresis corneal y de FRC con una prueba de significación unilateral con riesgo alfa de 5% y potencia del 80%.

Nuestros resultados difieren de los descritos por Faramarzi y col, que publican un aumento significativo del FRC y de la HC 6 meses tras realizar una DSAEK ($P = 0,03$ y $P = 0,05$; respectivamente) y que las diferencias de HC y FRC entre ojos con DSAEK y ojos controles dejan de ser significativas ($P > 0,09$) (268). Podrían existir varias razones por las que su estudio prospectivo sí encuentra diferencias significativas en la mejoría de los parámetros biomecánicos tras la DSAEK, incluso llegando a cifras comparables con individuos normales. En primer lugar, la etiología del edema es diferente, ya que en nuestro caso son la mayoría pacientes con DF (94%) y en el suyo son todos pacientes con queratopatía bullosa. Como analizaremos más adelante, los cambios ultraestructurales que ocurren durante la fase de edema corneal pueden ser distintos en un paciente con edema progresivo durante años por

DISCUSIÓN

Distrofia de Fuchs, o en un edema agudo tras una cirugía por queratopatía bullosa. Además, es llamativo que los valores de HC y FRC que describen estos autores para los controles son claramente inferiores a los que habitualmente se describen en la literatura. En su estudio publican que los ojos incluidos como sanos son los adelfos de los pacientes con queratopatía bullosa, y los valores de HC y FRC que describen ($8,2 \pm 2,47$ y $8,43 \pm 2,49$ respectivamente) son menores que la media de estos parámetros reportados en estudios previos para ojos sanos (del Buey y col HC: 10.3 y FRC: 10.5 (335), Clemmensen y Hjortdal HC: 10.3 y FRC: 9.9 (197), Shin y col HC: 9,78 y FRC: 9,75 (346), Laiquzzaman y col HC: 12,7 (194), Murugesan y col HC: 9,23 y FRC: 9,57 (263)). Aunque Faramarzi y col no describen en su artículo la raza de los pacientes, dado que el estudio se ha realizado en Irán podemos suponer que los pacientes son originarios de Oriente Medio (268). Como se ha comentado en la introducción, se ha descrito que los pacientes con raza negra presentan menor HC que los caucásicos (215), y aunque no hay estudios que comparen HC en pacientes de Oriente Medio con caucásicos, podríamos pensar que los primeros tengan una HC menor. Sin embargo, un estudio de Feizi y col, uno de los coautores del estudio de Faramarzi y col (347) describe, en controles reclutados en el mismo hospital, unos valores de HC de 9,84. Del mismo modo, los valores de HC y FRC en los ojos controles incluidos en nuestro estudio fueron también más altos y más comparables con otros trabajos (HC: 11,24 y FRC: 10,95; HC: 9,80 y FRC: 10,01 en los grupos control de DSAEK y DMEK respectivamente, del estudio prospectivo, y HC: 9,27 y FRC: 9,72 en el estudio transversal). Además para dar más consistencia a nuestros resultados, observamos que lo mismo ocurre en pacientes con DMEK, donde a pesar de la resolución del edema corneal no solo no hay normalización de los parámetros de biomecánica corneal sino que no se consiguen aumentos significativos. De esta manera, y en concordancia con Clemmensen y Hjortdal (197), creemos que la HC y el FRC no se normalizan tras la DSAEK y DMEK, y siguen siendo significativamente inferiores a los controles.

DISCUSIÓN

No está claro el motivo de esta evidente falta de recuperación biomecánica tras la resolución del edema corneal. En 1995, Hjortdal (267) propuso que el propio edema era la causa de la falta de rigidez de la córnea. Años más adelante, otros autores comprobaron que las propiedades viscoelásticas de la córnea dependen sobre todo de las fibras de colágeno y los proteoglicanos (332–334,348), y residen en el estroma (349). Por tanto, pensamos que podría existir un daño crónico a nivel de estas proteínas localizado en el estroma que no se resuelve con la cirugía de DSAEK o DMEK, aunque se recuperase el edema y por tanto la transparencia. Así lo comprobamos en pacientes con DMEK analizando la estructura con microscopía confocal, en los que a pesar de tener una córnea completamente transparente, observamos una reducción de los núcleos de queratocitos visibles, depósitos pequeños en forma de aguja y pliegues en el estroma medio. De esta manera, podemos aventurar que, durante la fase de edema corneal que presentan los pacientes con DF antes de la cirugía, existen cambios en el estroma anterior y medio que deben ser los responsables de que, aunque se sustituya el endotelio dañado y se recupere la transparencia corneal, la biomecánica corneal no cambie significativamente ni llegue a los valores presentes en ojos sanos.

Este hallazgo justificaría porqué Faramarzi y col (268) encuentran cambios significativos al comparar HC y FRC antes y después de realizar una DSAEK ($P = 0,05$ y $P = 0,03$ respectivamente) y nosotros no. La principal diferencia, como ya se ha indicado, es la población estudiada, siendo en nuestro estudio la mayoría de pacientes con DF (94%) y en su trabajo pacientes con queratopatía bullosa. Estos autores no mencionan el tiempo de duración del edema corneal antes de la DSAEK, pero probablemente sea menor que los pacientes con DF, cuya enfermedad es crónica (268). Sospechamos que los cambios ultraestructurales dependen del tiempo de evolución y el grado del edema corneal. Así, nuestra muestra poblacional presenta, probablemente, mayores cambios ultraestructurales que la de Faramarzi y col y por ello no recupera valores de HC y FRC a pesar de un mayor tiempo de seguimiento (6 vs 12 meses).

DISCUSIÓN

Esta hipótesis también justificaría porqué la HC aumenta, aunque sin significación estadística durante el seguimiento de la DMEK (de 5,86 antes de operar a 6,69 en 1 año) mientras que apenas cambia en el postoperatorio de la DSAEK (de 8,01 a 8,04). Esta mejoría de la HC en la DMEK ausente en la DSAEK se puede deber a que los casos operados de DSAEK lo hicieron en diferentes estados de edema corneal incluyendo estadios avanzados con fibrosis corneal, a tenor de una mayor desviación estándar de la HC que el grupo DMEK en el estado preoperatorio (5,4 vs 1,4 respectivamente). En estos estadios la DMEK no es factible, y por ese motivo el grupo de DSAEK sería más heterogéneo. Estos pacientes con fibrosis pueden ejercer un efecto de confusión pues si bien el edema crónico puede aumentar la elasticidad corneal cuando se desarrolla fibrosis posiblemente se contrarresta o compensa este efecto. Por ello este grupo de pacientes con DSAEK parten de cifras preoperatorias más altas de HC y por eso mismo no se aprecian mejorías postoperatorias.

Otra hipótesis distinta es la propuesta por Clemmensen y Hjortdal (197), quienes atribuyen al aumento de grosor corneal y a la interfase estroma-estroma los valores de biomecánica corneal inferiores en los operados de DSAEK respecto a los controles. Sin embargo, hemos encontrado que, la adición de tejido estromal en la DSAEK con respecto a la DMEK, y la presencia de una interfaz estroma-estroma con fibrosis de ambas caras más o menos relevante, no contribuyen a incrementar los valores de biomecánica corneal, puesto que los pacientes operados de DMEK tampoco recuperan los valores de HC y FRC.

Otra teoría diferente fue la propuesta por John y col en 2007 (350), que atribuye al acto quirúrgico de la queratoplastia laminar posterior una disminución de la HC y el FRC, en concreto a la interrupción de la capa continua de MD mediante la descemetorrexis. Así, esos autores creen que la MD es un pilar de la biomecánica corneal (350). En el mismo sentido, Hosny y col han descrito que tras una DALK en la que se respeta la MD en toda su extensión las propiedades biomecánicas permanecen inalterables (221), mientras que en la QPP, donde

DISCUSIÓN

existe una interrupción en la MD, el valor de HC es significativamente menor que en ojos controles, lo que ha sido apoyado por otro trabajo de Abdelkader y col (265). No obstante, Jafarinasab y col no encuentran diferencias significativas en HC y FRC entre DALK y QPP (266). Esta discrepancia puede deberse al nivel de la disección realizada en la DALK: descemética (a nivel de la MD) o predescemética (a nivel de la capa de Dua) (352). Si la disección realizada conserva la capa de Dua del receptor, consistente en 10,97 micras de estroma (por las 10,15 micras de la MD) (151) es posible que exista mayor soporte biomecánico y sean estas DALK las que presenten una HC superior a los controles. Otra posible causa de que Abdelkader y Hosny obtengan valores de HC y FRC superiores en DALK a Jafarinasab y col puede ser el tamaño del injerto. Feizi y col han informado de que tanto la HC como el FRC aumentan a medida que el tamaño y el grosor central del injerto aumentan en ojos con QPP realizada por queratocono (353). Así, los dos primeros autores describen unos tamaños del injerto de 7,5-8,25 mm y 7,75-8 mm respectivamente, mientras que Jafarinasab y col (266) no mencionan el tamaño del injerto en su artículo, pudiendo ser este menor que en los otros dos artículos publicados y justificando así valores inferiores de HC y FRC. No obstante, nosotros pensamos, igual que opinan Jafarinasab y col (266), que la MD es, como demuestra la facilidad en la perforación de la MD durante el acto quirúrgico de una DALK (354), demasiado frágil y delicada como para que en ella resida la responsabilidad de la biomecánica corneal. El hecho de que el trabajo de Jafarinasab y col (266) tenga un mayor seguimiento y más número de pacientes (30 meses, 23 DALK) que los de Hosny y col (3 meses, 21 DALK) [221] y Abdelkader y col (12 meses, 20 DALK) (265) le aporta más significación a sus hallazgos. Además, los resultados de Jafarinasab y col son suscritos, aunque con el dispositivo Corvis, por Maeda y col (269), quienes encuentran una amplitud de deformación similar en ambos tipos de queratoplastia, significativamente inferior a los controles. Por lo tanto, si asumimos que no hay diferencias significativas entre DALK y QPP, descartamos que la MD presente en unos pacientes y no en otros sea, al menos, la principal responsable de la biomecánica corneal, sino que la causa de la disminución de la HC y

DISCUSIÓN

el FRC en pacientes con QPP y DALK sea la trepanación del estroma en ambos tipos de cirugía, al igual que opinan trabajos previos (199,263).

12. SIGNIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA MEDIDA CON ORA Y TONÓMETRO DE CONTORNO DINÁMICO TRAS DSAEK Y DMEK

De forma consensuada, la tonometría de aplanación de Goldmann (TAG) es considerada como el *Gold Standard* para la aplicación clínica desde que fue introducido hace más de 50 años (355). Sin embargo, sabemos que su medida se ve influenciada por los cambios paquimétricos, y por las alteraciones en el módulo de elasticidad corneal. Hemos elegido como población a estudio un grupo de pacientes habitual en la práctica clínica de un Servicio Terciario con una patología que plantea un problema al menos teórico acerca de si la tonometría de Goldmann es la más idónea. En principio la población estudiada presenta dos limitaciones a la toma de TAG según la bibliografía publicada (188,197,198,267–269,347), a saber, unas cifras paquimétricas fuera de lo normal, y alteraciones biomecánicas que en principio creíamos limitada a los pacientes con edema corneal por DF pero que hemos visto que es extensible a pacientes operados con queratoplastia endotelial y sin edema. Por ello hemos comparado la TAG con otros métodos de tonometría que en principio intentan superar estas limitaciones para ver cómo se comportan en la práctica habitual de estos pacientes.

Es bien sabido que existe una relación entre la paquimetría y la TAG en pacientes sin enfermedad corneal, y que esta correlación es directa de forma que, a mayor grosor, mayor presión y viceversa (121,122). Observamos sin embargo, y partiendo de los hallazgos previamente discutidos de que los valores biomecánicos están disminuidos con respecto al

DISCUSIÓN

control en todos los grupos de pacientes en cifras similares y no significativas, que al disminuir el grosor corneal tras la cirugía de DMEK de forma importante y significativa (de 651 a 486 micras), no solo no hay una reducción de la PIO medida con TAG sino un aumento (de 15 a 17 mmHg), que no es significativo, y que atribuimos al uso de corticoides tópicos post cirugía y que se mantienen durante el primer año, puesto que los pacientes con DMEK usan más prednisona que los pacientes operados de DSAEK, un corticoide más potente que la fluorometolona (317,344). Pudiera ser que esta reducción de la PIO al disminuir la paquimetría quedara enmascarada por el uso de corticoides, pero observamos que la PIO medida con TCD o con IOPcc que presenta cambios de magnitud y signo similares a la TAG antes y después de la cirugía. Tampoco observamos cifras de PIO con TAG muy diferentes entre el grupo de pacientes con DSAEK y el grupo de pacientes con DMEK a pesar de diferencias paquimétricas de más de 100 micras, que aunque invalidadas por varios estudios (106,161,163,356), supondrían valores superiores en los pacientes de DSAEK vs los pacientes con DMEK desde 4,23 a más de 6 mmHg de diferencia (157). Por lo que si analizamos los datos de esta forma gráfica daría la impresión de que, al menos en nuestro tipo de pacientes, la TAG no estaría condicionada por el grosor corneal ni por las variaciones de ésta tras la cirugía. Si utilizamos el parámetro estadístico “coeficiente de correlación de Pearson” para comprobar esta correlación que ya a priori viendo los datos en crudo nos parecía que no existía, constatamos que no existe correlación significativa del grosor corneal con la medida de TAG en ninguno de los grupos de pacientes, ni tampoco en las medidas del TCD, al igual que tampoco la observan con este último tonómetro Johannesson y col (357). Esto no deja de ser paradójico si nos basamos en los muchos estudios que constatan una relación no lineal entre el GCC y la medida con el TAG en la población normal (153,155,157), habida cuenta que en la práctica clínica de los pacientes con sospecha de glaucoma, la paquimetría es fundamental a la hora de poner en contexto la PIO, sabiendo que con córneas gruesas se sobreestima la PIO medida con TAG, y con córneas finas se infraestima, como refleja la guía de la Sociedad Europea de Glaucoma

DISCUSIÓN

(cuarta edición) (162). No tenemos una explicación demostrada pero es posible que en una córnea con edema corneal, o con secuelas del edema a pesar de haber recuperado la transparencia, entren en valor otros parámetros corneales relacionados pero no iguales a la paquimetría que hoy por hoy no sabemos medir. Si bien la TAG y el TCD no se ven influenciados por la paquimetría, nuestros resultados muestran con claridad como las medidas del ORA sí están correlacionadas al menos la IOPcc en los pacientes con DF y la IOPg en pacientes con DF y DMEK. Estos hallazgos concuerdan con los publicados por Maier y col (358) quienes encuentran, en pacientes operados de DMEK con 3 meses de seguimiento, que la TAG y el TCD no presentan una correlación significativa con la paquimetría, mientras que sí lo hacen el neumotonómetro y el tonómetro de rebote; y con los que describieron Martínez de la Casa y col en pacientes con glaucoma, quienes observaron una correlación significativa del GCC con la IOPcc y IOPg, y no significativa con la TAG (359). A tenor de estos resultados podríamos inferir que las medidas de la IOPg y la IOPcc parece que tendrían una menor validez al menos en pacientes con distrofia de Fuchs desde el punto de vista de la práctica clínica ya que guardan una dependencia con el grosor corneal, y ya mencionábamos antes que el tonómetro ideal nos debería medir la PIO sin verse influenciado por el grosor corneal (359). Con esos mismos datos, sin embargo, las medidas de TAG y el TCD parecerían métodos más independientes de la paquimetría, y por tanto más fiables en nuestro tipo de pacientes.

De igual modo que la paquimetría se ha considerado un factor que influye en la toma de la PIO mediante aplanación, también se han considerado que el módulo de elasticidad corneal debe influir en la TAG. De esta forma, esperaríamos que aquellos métodos de tonometría como el TCD y el IOPcc, que intentan sortear o corregir el efecto de confusión de estas variaciones en la elasticidad corneal, pudieran arrojar cifras más fiables desde el punto de vista clínico que el TAG (120–122,360,361). Si nos basamos en las medidas del ORA, y obtenemos el parámetro de HC, ésta tendría una relación inversa con la presión, de forma que a menor histéresis, mayores cifras de presión medidas con TAG (217,218). A tenor de nuestros resultados, ya que

DISCUSIÓN

los pacientes con DF y los operados de DSAEK y DMEK tienen valores de histéresis corneal significativamente inferiores a los controles, es de esperar que la presión medida por TAG sea superior en los pacientes que en los controles. Eliminando el factor de confusión del uso de corticoides en los pacientes operados, y centrándonos exclusivamente en el grupo de DF vemos como la PIO es mayor en este grupo aunque no de forma significativa, a pesar de que hay una diferencia muy significativa en la histéresis corneal. Más aun, estos pacientes tienen dos características que deberían producir una clara sobreestimación de la PIO ya que tienen un mayor grosor corneal y una menor histéresis corneal que los controles. Curiosamente, la medida obtenida IOPcc, debería compensar esta alteración biomecánica y sin embargo la PIO sigue siendo significativamente mayor en el grupo con DF que en el control, pero ya vimos que esto se podría atribuir a su correlación con la paquimetría. En el caso de la TCD no existen diferencias significativas entre el grupo DF y controles, como es de esperar si sorteamos la influencia del factor de la HC. De ello nuevamente podemos deducir que el efecto de la biomecánica en la toma de la presión intraocular con TAG, si existe, no es trascendente clínicamente y que tanto la TAG como la TCD tendrían resultados equiparables al menos en nuestro grupo de pacientes con edema corneal. Aunque en el grupo de DMEK y DSAEK las diferencias no son significativas, sí se observa mayor PIO medida con TAG que en controles, no así en TCD, pero no podemos eliminar el efecto modificador de los corticoides en estos pacientes, y en cualquier caso son cambios inferiores a los 2 mmHg. Faramarzi y col tampoco encuentran diferencias significativas en la TAG antes y después de la DSAEK, a pesar del cambio significativo en HC que estos autores sí encuentran; y no encuentran diferencias significativas con la PIO TAG de los controles ni antes ni a los 6 meses de la DSAEK, dando poco valor a que la diferente HC en pacientes con queratopatía bullosa trascienda en una TAG diferente, ni que el cambio en HC cambien la medida con TAG tras la cirugía (268). Todos nuestros datos se basan en el uso de ORA para conocer la elasticidad corneal pero es posible que haya otros datos que no estamos siendo capaces de determinar con esta tecnología y que

DISCUSIÓN

sí puedan definir mejor los cambios en las propiedades biomecánicas de la córnea y su correlación con la tonometría de Goldmann. Esta misma teoría la describen Matsuura y col (229), quienes encuentran un acuerdo pobre-moderado entre ORA y Corvis, igual que Tejwani y col (362), y sostienen que el segundo dispositivo puede detectar más parámetros biomecánicos que el ORA, debido a un diferente método de análisis de esta como ya describimos en la introducción.

Ya hemos visto que tanto la TAG como la TCD se ven poco influenciadas por la paquimetría y la biomecánica corneal en nuestra población de estudio, pero resulta interesante conocer la diferencia que existe entre las medidas de los distintos tonómetros en los pacientes con DSAEK y DMEK a la hora de interpretar los valores.

En este sentido, nuestros resultados coinciden con la literatura publicada en córneas sanas, dado que encontramos valores significativamente más altos de PIO con IOPcc y TCD que con la TAG en cada medida. En un metanálisis que incluyó más de 15000 ojos sanos y utilizó hasta ocho tonómetros distintos, Cook y col (363) observan que los valores más altos de PIO medidos con esos ocho tonómetros fueron los recogidos con el ORA en su modo IOPcc (+1,5 mmHg respecto a TAG) y con el TCD (+1,8 mmHg) (363). De modo que en líneas generales el TCD y la IOPcc sobreestiman la PIO en relación a la TAG. En nuestra muestra observamos que la sobreestimación es notablemente mayor para ambas medidas. La TCD sobreestima +3,27 mmHg en pacientes operados de DSAEK y +2,68 mmHg en pacientes con DMEK, con un acuerdo entre TAG y TCD excelente en ambos casos al año de la cirugía. Esta sobreestimación pudiera explicarse por el hecho de que nuestros pacientes operados con trasplante endotelial se enmarcarían en grupos con paquimetrías fuera del rango normal tanto en el grupo de DMEK con una media anormalmente fina (498,4 micras), como en el caso de las DSAEK con una media superior a la normalidad (650,7 micras), en línea con lo ya descrito de que las mayores diferencias en TCD-TAG se dan en casos de paquimetrías extremas, tanto si son inferiores a

DISCUSIÓN

500 micras (129), como si son mayores de 595 micras (117). En cualquier caso, nuestras cifras son parecidas a otros estudios con córneas en rango normal que estiman cifras alrededor de 4 mmHg superiores en el caso de TCD con respecto al TAG (122,364–366), así como a las publicadas por Maier y col (358), en pacientes operados de DMEK con un seguimiento de 3 meses, quienes encuentran valores de sobreestimación del TCD de +3,4 y +4,7 mmHg al mes y a los 3 meses de la cirugía respectivamente.

La sobreestimación en el caso de la IOPcc comparando con la TAG es mayor en los operados de DMEK. En nuestro estudio encontramos un grado de sobrestimación con IOPcc en los operados de DMEK (+2,98 mmHg) superior a la encontrada en los controles (+1,5 mmHg) y en los operados de DSAEK (+1,35 mmHg), a los 12 meses de la cirugía, con el acuerdo entre ambas medidas proporcional a las diferencias (excelente en DSAEK y bueno en DMEK). Esta elevada diferencia IOPcc-TAG en los pacientes con DMEK puede deberse a los valores de PIO TAG superiores en este grupo al resto, ya que parece que las diferencias IOPcc-TAG aumentan con valores de PIO TAG elevados en pacientes con córneas sanas (367).

Por último, y una vez estudiada tanto la relación de los distintos tonómetros con la biomecánica y la paquimetría, como la relación entre ellos, nos hemos fijado en la reproducibilidad de las medidas de la tensión ocular en nuestros pacientes según el método utilizado. Está claro que un aspecto importante que debe cumplir un tonómetro ideal es, además de que se ajusten lo más posible a la tensión real, que sus medidas sean reproducibles. En nuestro estudio, que incluye pacientes con HC baja y con medidas extremas de paquimetría, ya sea por exceso en el caso de los pacientes con DF y DSAEK, como por defecto en el caso de los pacientes con DMEK, comprobamos que la menor variabilidad corresponde a las medidas de TAG en todos los grupos (entre 1,3 y 2,6), seguidas por las medidas de TCD que presentan máxima variabilidad en pacientes con edema corneal (5,8) y similar a los controles en pacientes operados con queratoplastia endotelial (3,4 en DSAEK y

DISCUSIÓN

DMEK). Con un coeficiente de variación cercano al 9 (rango 7,3 – 9,17), es decir, variaciones de PIO en torno a 5 mmHg, se encuentran las medidas del ORA tanto de IOPg como IOPcc, similar para todos los grupos, que las hace ya menos útiles en la práctica clínica. En el estudio con 52 ojos de 26 pacientes Wang y col (100) indican que la mayor reproducibilidad intraobservador en córneas sanas se encuentra en el TCD (CV = 3,7), seguido de la IOPg (CV = 7,0), la TAG (CV = 9,7) y el IOPcc (CV = 9,8). Aunque las cifras de variabilidad son parecidas a nuestro estudio para las diferentes tonometrías, encontramos una gran discrepancia en cuanto a la variabilidad de la TAG, puesto que nosotros no observamos tal diferencia. Es más, se desprende de nuestro estudio que, al menos en nuestra muestra de pacientes con edema corneal y con cirugía endotelial, así como en nuestros controles, la tonometría TAG es más reproducible que el resto. Estos autores justifican esta alta variación de las medidas de la TAG a la diferente cantidad de fluoresceína usada y a la cierta subjetividad de la medida (100). Sin embargo, y en línea con nuestros hallazgos, Tejwani y col (362) describen, en un estudio con una muestra mayor (125 sujetos sanos), las cifras de CV menores para la TAG (3,52), seguidas del TCD (7,18) y la IOPcc (11,06); o los resultados de Sullivan-Mee y col, quienes encuentran en pacientes con glaucoma que la reproducibilidad de las medidas fue mayor con la TAG, seguida con poca diferencia de la descrita para el TCD y por último y con una considerable variación la que registra el ORA (218).

Por tanto, como hemos visto, las medidas del ORA, destinadas a corregir el impacto de la biomecánica en las medidas de la tensión corneal, en el caso de los pacientes con edema corneal u operados de trasplante endotelial, no solo no logran minimizar la influencia de una histéresis disminuida, sino que se ven influenciadas por la paquimetría de forma significativa. Además, estas medidas presentan una alta variabilidad entre medidas, como han publicado varios autores en córneas sanas (368–370); al igual que en pacientes con queratocono (371) y con ectasia post-LASIK (372), en los que la IOPcc y la IOPg se ven influenciadas de forma significativa por la curvatura corneal.

DISCUSIÓN

En el caso de la TCD vemos que efectivamente no se afecta por la variación paquimétrica, ni tampoco por los cambios biomecánicos, pero presenta una variabilidad superior a lo encontrado por la TAG. Este último método, aunque ya clásico, tampoco está influenciado por estos parámetros de forma significativa, y además presenta la menor variabilidad, por lo que consideramos que sigue siendo el *Gold Standard* en pacientes con edema corneal y DF tanto antes como después de la cirugía de trasplante endotelial.

13. LIMITACIONES DEL TRABAJO

Este estudio presenta algunas limitaciones:

1. Se incluyeron los dos ojos del mismo paciente. Sin embargo, existe evidencia a favor de incluir ambos ojos de un paciente para aumentar el tamaño muestral y dar más potencia al estudio si se utiliza una prueba estadística para minimizar este efecto, en nuestro caso la estimación generalizada de ecuaciones (GEE) (339,340).
2. Excepto en el grupo control y el grupo con DF que están sin tratamiento con corticoides, el efecto de estos puede alterar la PIO en los pacientes con DSAEK y DMEK (317,344).
3. En tercer lugar, el ORA es un aparato diseñado para medir la PIO y dos parámetros de biomecánica corneal (HC y FRC) y muchos estudios lo avalan (194,262,263,359). No obstante, este no es el único instrumento capaz de medir la biomecánica corneal, ni la HC y el FRC son las únicas medidas biomecánicas. Así, existen otros aparatos como el Corvis, capaces de analizar la biomecánica corneal mediante otros tipos de medidas (226,228,373). Además, la biomecánica corneal se puede estudiar de forma *in vitro*.

DISCUSIÓN

4. En cuarto lugar, cuando analizamos la medida de la PIO, estamos infiriendo la presión tomada con diferentes instrumentos a través de la córnea. Aunque uno de los principios básicos de la Física es que al realizar una medida modificamos lo que estamos midiendo (principio de incertidumbre o principio de indeterminación, *Heisemberg*), la medida más exacta de la PIO sería introducir una cánula en la cámara anterior del ojo, algo no realizable en la práctica clínica habitual (123).

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con distrofia de Fuchs presentan valores de histéresis corneal y factor de resistencia corneal inferiores a los controles sanos.
2. Los valores de histéresis corneal y factor de resistencia corneal en pacientes intervenidos de queratoplastia laminar posterior, tanto DSAEK como DMEK, son distintos con respecto a los controles sanos y parecidos a los pacientes con distrofia de Fuchs.
3. Los valores de histéresis corneal y factor de resistencia corneal aumentan tras la cirugía de DSAEK y DMEK sin alcanzar significación estadística.
4. Se observan cambios en la ultraestructura corneal estromal en los pacientes con DMEK producidos durante la fase de edema corneal preoperatorio que no se corrigen tras la cirugía, lo que podría justificar la falta de mejoría de la biomecánica corneal un año después de la cirugía.
5. En la práctica, la medida con mayor reproducibilidad intraobservador para todos los grupos es la TAG.
6. La TAG y el TCD se ven poco influenciados por los cambios en la paquimetría o por el estado biomecánico.
7. La IOPcc es el parámetro que mayor acuerdo presenta con la TAG en pacientes con distrofia de Fuchs y DSAEK; mientras que es el TCD el que mayor acuerdo tiene con la TAG en los operados de DMEK.
8. En los pacientes con edema corneal los parámetros IOPcc y IOPg aportados por el ORA se correlacionan con el GCC y por tanto no son aconsejables.
9. En los pacientes operados de DMEK, la IOPg se correlaciona con el GCC y por lo tanto no es aconsejable.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. de Ocampo G. Corneal transplantation: basic concepts and current practices. *J Philipp Med Assoc.* 1952;28(1):23–31.
2. Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12(4):288–93.
3. Patel AK, Scordia V, Kadyan A, Lapenna L, Ponzin D, Busin M. Microkeratome-Assisted Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty for Anterior Stromal Corneal Opacities After Penetrating Keratoplasty. *Cornea.* 2012;31(1):101–5.
4. Fogla R, Knyazer B. Microkeratome-Assisted Two-Stage Technique of Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty for Reis–Bücklers Corneal Dystrophy. *Cornea.* 2014;33(10):1118–22.
5. Shousha MA, Yoo SH, Kymionis GD, Ide T, Feuer W, Karp CL, et al. Long-Term Results of Femtosecond Laser-Assisted Sutureless Anterior Lamellar Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2011;118(2):315–23.
6. Terry MA. The evolution of lamellar grafting techniques over twenty-five years. *Cornea.* 2000;19(5):611–6.
7. Luengo-Gimeno F, Tan DT, Mehta JS. Evolution of deep anterior lamellar keratoplasty (DALK). *Ocul Surf.* 2011;9(2):98–110.
8. Melles GRJ, Wijdh RHJ, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea.* 2004;23(3):286–8.
9. Price FW, Price MO. Descemet’s stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: Early challenges and techniques to enhance donor adherence. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(3):411–8.
10. Price FW, Price MO. Descemet’s stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg.* 2005;21(4):339–45.
11. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2006;25(8):886–9.
12. Shinton AJ, Tsatsos M, Konstantopoulos A, Goverdhan S, Elsahn AF, Anderson DF, et al. Impact of graft thickness on visual acuity after Descemet’s stripping endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(2):246–9.
13. Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea.* 2006;25(8):987–90.
14. Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf TH. Centennial review of corneal transplantation. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33(6):642–57.
15. Albert D, Edwards D. The history of ophthalmology 1996; p. 363.
16. Reisinger FR. Die keratoplastik, ein versuch zur enweiterund der augenheilkunde. *Bayerische Annalem.* 1824;1:207.

REFERENCIAS

17. Bigger S. An inquiry into the possibility of transplanting the cornea, with the view of relieving blindness (hitherto deemed incurable) caused by several diseases of that structure. *Dublin J Med Sci.* 1837;11:408.
18. Kissam RS. Ceratoplastics in man. *NY J Med* 1844;2:281–2.
19. Edridge aw. Anesthesia and analgesia. *Int Ophthalmol Clin.* 1964;4:523–36.
20. Von Hippel A. Uber transplantation der cornea. *Arch Ophthalmol.* 1878;24:235–56.
21. Power H. On transplantation of the cornea. IV International Congress of Ophthalmology. Vol. IV. London. 1873;172–6.
22. Fuchs E. Uber Keratoplastik. *Wein Klin Wehnschr.* 1894;7:843–5.
23. Zirm E. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). *J Refract Surg.* 1989;5(4):258-61.
24. Elschmig A. Keratoplasty. *Arch Ophthalmol.* 1930;4:165–73.
25. Paton D. The founder of the first eye bank: R. Townley Paton, MD. *J Refract Surg.* 1991;7(2):190-4.
26. Castroviejo R. Lamellar Keratoplasty: Technique and Results: Comparative Study with Penetrating Keratoplasties and Keratectomies. *Am J Ophthalmol.* 1950;33(12):1850-62.
27. Paufigue L, Sourdille GP, Offret G. Les Greffes de la Cornee. *Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol.* 1949;9(1):53-5.
28. Maumenee A, Kornblueth W. Symposium: Corneal Transplantation: IV. Physiopathology. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1948;52:331-40.
29. Troutman R, Swinger C. Refractive keratoplasty: keratophakia and keratomileusis. *Trans Am.* 1978;76:329-39.
30. Greene P. Closed-form ametropic pressure-volume and ocular rigidity solutions. *Optom Vis Sci.* 1985;62(12):870-8.
31. Barraquer JIJ. Technique of penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1950;33:6–17.
32. Tillett CW. Posterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1956;41(3):530–3.
33. Polack FM, Smelser GK, Rose J. Long-term survival of isotopically labeled stromal and endothelial cells in corneal homografts. *Am J Ophthalmol.* 1964;57:67–78.
34. Jones D, Culbertson W. Endothelial lamellar keratoplasty (ELK). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:76.
35. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea.* 1998;17(6):618–26.

REFERENCIAS

36. Melles GR, Lander F, Beekhuis WH, Remeijer L, Binder PS. Posterior lamellar keratoplasty for a case of pseudophakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(3):340–1.
37. Melles GRJ, Lander F, Nieuwendaal C. Sutureless, posterior lamellar keratoplasty: a case report of a modified technique. *Cornea.* 2002;21(3):325–7.
38. Terry MA, Ousley PJ. Endothelial replacement without surface corneal incisions or sutures: topography of the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Cornea.* 2001;20(1):14–8.
39. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea.* 2001;20(3):239–43.
40. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series. *Ophthalmology.* 2005;112(9):1541–8.
41. Rudolph M, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Epstein D, Kruse FE. Corneal Higher-Order Aberrations after Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2012;119(3):528–35.
42. Dickman MM, Cheng YYY, Berendschot TTJM, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA. Effects of graft thickness and asymmetry on visual gain and aberrations after descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(6):737–44.
43. Busin M, Patel AK, Scorcia V, Ponzin D. Microkeratome-Assisted Preparation of Ultrathin Grafts for Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2012;53(1):521.
44. Busin M, Madi S, Santorum P, Scorcia V, Beltz J. Ultrathin Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty with the Microkeratome Double-Pass Technique. *Ophthalmology.* 2013;120(6):1186–94.
45. Heinzelmann S, Maier P, Böhringer D, Auw-Hädrich C, Reinhard T. Visual outcome and histological findings following femtosecond laser-assisted versus microkeratome-assisted DSAEK. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(8):1979–85.
46. Vetter JM, Holtz C, Vossmerbaeumer U, Pfeiffer N. Irregularity of the Posterior Corneal Surface During Applanation Using a Curved Femtosecond Laser Interface and Microkeratome Cutting Head. *J Refract Surg.* 2012;28(3):209–14.
47. Daoud YJ, Munro AD, Delmonte DD, Stinnett S, Kim T, Carlson AN, et al. Effect of Cornea Donor Graft Thickness on the Outcome of Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(5):860–866.
48. Ang M, Soh Y, Htoon HM, Mehta JS, Tan D. Five-Year Graft Survival Comparing Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Penetrating

REFERENCIAS

- Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1646–52.
49. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Price FW. Endothelial Keratoplasty: Fellow Eyes Comparison of Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(12):1382–6.
 50. Wacker K, Baratz KH, Maguire LJ, McLaren JW, Patel SV. Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Ophthalmology*. 2016;123(1):154–60.
 51. Bahar I, Kaiserman I, Sansanayudh W, Levinger E, Rootman DS. Busin Guide vs Forceps for the Insertion of the Donor Lenticule in Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):220–226.
 52. Price MO, Price FW. Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(4):290–4.
 53. Day A, Angunawela RI, Allan BDS. Blow-back technique for confirmation of peripheral iridectomy patency. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(11):1832–3.
 54. Arnalich-Montiel F, Pérez-Sarriegui A, Casado A. Impact of introducing 2 simple technique modifications on the Descemet membrane endothelial keratoplasty learning curve. *Eur J Ophthalmol*. 2016;27(1):16-20.
 55. Arnalich-Montiel F, Muñoz-Negrete FJ, De Miguel MP. Double port injector device to reduce endothelial damage in DMEK. *Eye (Lond)*. 2014;28(6):748–51.
 56. Dapena I, Moutsouris K, Droutsas K, Ham L, van Dijk K, Melles GRJ. Standardized "No-Touch" Technique for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1):88.
 57. Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, Heindl LM, Schlötzer-Schrehardt U, Riss S, et al. A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(5):580–7.
 58. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2361–8.
 59. Terry MA, Straiko MD, Veldman PB, Talajic JC, VanZyl C, Sales CS, et al. Standardized DMEK Technique. *Cornea*. 2015;34(8):845–52.
 60. Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1082–1090.
 61. Li JY, Terry MA, Goshe J, Davis-Boozer D, Shamie N. Three-year visual acuity outcomes after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1126–9.
 62. Anshu A, Price MO, Price FW. Risk of Corneal Transplant Rejection Significantly Reduced with Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*.

REFERENCIAS

- 2012;119(3):536–40.
63. Balachandran C, Ham L, Verschoor CA, Ong TS, van der Wees J, Melles GRJ. Spontaneous Corneal Clearance Despite Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(2):227–234.
 64. Dirisamer M, Ham L, Dapena I, van Dijk K, Melles GRJ. Descemet membrane endothelial transfer: "free-floating" donor Descemet implantation as a potential alternative to "keratoplasty". *Cornea*. 2012;31(2):194–7.
 65. Dirisamer M, Dapena I, Ham L, van Dijk K, Oganer O, Frank LE, et al. Patterns of corneal endothelialization and corneal clearance after descemet membrane endothelial keratoplasty for fuchs endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4):543–555.e1.
 66. Dirisamer M, Yeh R-Y, van Dijk K, Ham L, Dapena I, Melles GRJ. Recipient endothelium may relate to corneal clearance in descemet membrane endothelial transfer. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(2):290–296.
 67. Lam FC, Baydoun L, Dirisamer M, Lie J, Dapena I, Melles GRJ. Hemi-Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Transplantation. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1469.
 68. Lie JT, Lam FC, Groeneveld-van Beek EA, van der Wees J, Melles GR. Graft preparation for hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty (hemi-DMEK). *Br J Ophthalmol*. 2016;100(3):420–4.
 69. Lorenzetti DW, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE. Central cornea guttata. Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol*. 1967;64(6):1155–8.
 70. Buxton JN, Preston RW, Riechers R, Guilbault N. Tonography in cornea guttata. A preliminary report. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1967;77(5):602–3.
 71. Roberts CW, Steinert RF, Thomas J V, Boruchoff SA. Endothelial guttata and facility of aqueous outflow. *Cornea*. 1984;3(1):5–9.
 72. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-98.
 73. Pitts JF, Jay JL. The association of Fuchs's corneal endothelial dystrophy with axial hypermetropia, shallow anterior chamber, and angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(10):601–4.
 74. Loewenstein A, Hourvitz D, Goldstein M, Ashkenazi I, Avni I, Lazar M. Association of fuchs' corneal endothelial dystrophy with angle-closure glaucoma. *J Glaucoma*. 1994;3(3):201–5.
 75. Lipman RM, Rubenstein JB, Torczynski E. Keratoconus and Fuchs' corneal endothelial dystrophy in a patient and her family. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1990;108(7):993–4.
 76. De Berardinis E, Tieri O, Polzella A, Iuglio N. The chemical composition of the

REFERENCIAS

- human aqueous humour in normal and pathological conditions. *Exp Eye Res.* 1965;4(3):179–86.
77. Anjou CI, Krakau CE. A photographic method for measuring the aqueous flare of the eye in normal and pathological conditions. *Acta Ophthalmol.* 1960;38:178–224.
78. Bergeå B, Bodin L, Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1999;106(5):997–1004.
79. Liu JH, Kripke DF, Twa MD, Hoffman RE, Mansberger SL, Rex KM, et al. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(12):2912–7.
80. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000;9(2):134–42.
81. Duke-Elder S, Jay B. Diseases of the lens and vitreous; glaucoma and hypotony. *System of Ophthalmology.* System of ophthalmology. Mosby: St. Louis. 1969. p. 388.
82. Birnbach CD, Leen MM. Digital palpation of intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1998;29(9):754-7.
83. Stamper RL. A history of intraocular pressure and its measurement. *Optom Vis Sci.* 2011;88(1):E16-28.
84. Imbert A. Theories ophthalmotonometres. *Arch Ophthalmol.* 1885;5:358–63.
85. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Li X, Hennis A, Connell AM. Incidence and progression of lens opacities in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2000;107(7):1267–73.
86. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group, Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, et al. Predictive Factors for Open-Angle Glaucoma among Patients with Ocular Hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2007;114(1):3–9.
87. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology.* 2001;108(10):1779–88.
88. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 2002;120(6):714-20-30.
89. Atanassov MA, Konareva MI. Reproducibility and agreement between three methods of intraocular pressure measurement. *Folia Med (Plovdiv).* 2002;44(4):19–22.

REFERENCIAS

90. 15674 (300×479) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from:
<http://www.cmej.org.za/index.php/cmej/article/viewFile/2711/2906/15674>
91. 1862_big.jpg (800×447) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from:
http://www.gilai.com/images/items/1862_big.jpg
92. Friedenwald JS. Clinical significance of ocular rigidity in relation to the tonometric measurement. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1949;53:262–4.
93. glauc3.jpg (250×239) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from:
http://www.college-optometrists.org/filemanager/root/site_assets/museum/instruments/glauc3.jpg
94. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol.* 1993;38(1):1–30.
95. Edmund C. Corneal elasticity and ocular rigidity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol.* 1988;66(2):134–40.
96. Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech.* 1996;29(7):931–42.
97. Quigley HA, Dorman-Pease ME, Brown AE. Quantitative study of collagen and elastin of the optic nerve head and sclera in human and experimental monkey glaucoma. *Curr Eye Res.* 1991;10(9):877–88.
98. Woo SL, Kobayashi AS, Schlegel WA, Lawrence C. Nonlinear material properties of intact cornea and sclera. *Exp Eye Res.* 1972;14(1):29–39.
99. Goldmann_mires.jpg (2592×1944) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from:
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3f/Goldmann_mires.jpg
100. Wang AS, Alencar LM, Weinreb RN, Tafreshi A, Deokule S, Vizzeri G, et al. Repeatability and Reproducibility of Goldmann Applanation, Dynamic Contour, and Ocular Response Analyzer Tonometry. *J Glaucoma.* 2013;22(2):127–32.
101. Salim S, Du H, Wan J. Comparison of Intraocular Pressure Measurements and Assessment of Intraobserver and Interobserver Reproducibility With the Portable ICare Rebound Tonometer and Goldmann Applanation Tonometer in Glaucoma Patients. *J Glaucoma.* 2013;22(4):325–9.
102. Okafor KC, Brandt JD. Measuring intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(2):103–9.
103. Choudhari N, Moorthy K, Tungikar V, Kumar M, George R, Rao H, et al. Rectifying calibration error of Goldmann applanation tonometer is easy. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(11):1082.
104. Smedowski A, Weglarz B, Tarnawska D, Kaarniranta K, Wylegala E. Comparison of Three Intraocular Pressure Measurement Methods Including Biomechanical

REFERENCIAS

- Properties of the Cornea. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2014;55(2):666.
105. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 2001;119(1):23–7.
 106. Ehlers N, Hansen FK, Aasved H. Biometric correlations of corneal thickness. *Acta Ophthalmol*. 1975;53(4):652–9.
 107. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, Damji KF, Shields MB, Allingham RR. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 1997;115(9):1137–41.
 108. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1810–2.
 109. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(5):367–408.
 110. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(6):767–72.
 111. Perkins ES. Hand-held applanation tonometer. *Br J Ophthalmol*. 1965;49(11):591–3.
 112. perkins_291.jpg (159×291) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from: http://lombartinstrument.com/images/P/perkins_291.jpg
 113. Schreiber W, Vorwerk CK, Langenbucher A, Behrens-Baumann W, Viestenz A. A comparison of rebound tonometry (ICare) with TonoPenXL and Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmologie*. 2007;104(4):299–304.
 114. Kao SF, Lichter PR, Bergstrom TJ, Rowe S, Musch DC. Clinical comparison of the Oculab Tono-Pen to the Goldmann applanation tonometer. *Ophthalmology*. 1987;94(12):1541–4.
 115. Pascal crop_448x398.jpg (448×324) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from: [http://carletonltd.com/admin/sites/default/files/products/thumbs/Pascal crop_448x398.jpg](http://carletonltd.com/admin/sites/default/files/products/thumbs/Pascal_crop_448x398.jpg)
 116. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of Dynamic Contour Tonometry with Goldmann Applanation Tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3118.
 117. Milla E, Duch S, Buchacra O, Masuet C. Poor agreement between Goldmann and Pascal tonometry in eyes with extreme pachymetry. *Eye (Lond)*. 2009;23(3):536–42.
 118. Punjabi OS, Kniestedt C, Stamper RL, Lin SC. Dynamic contour tonometry: principle and use. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34(9):837–40.

REFERENCIAS

119. Ozbek Z, Cohen EJ, Hammersmith KM, Rapuano CJ. Dynamic contour tonometry: a new way to assess intraocular pressure in ectatic corneas. *Cornea*. 2006;25(8):890–4.
120. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YCA. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma*. 2005;14(5):344–50.
121. Ceruti P, Morbio R, Marraffa M, Marchini G. Comparison of Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry in healthy and glaucomatous eyes. *Eye*. 2009;23(2):262–9.
122. Özcura F, Yildirim N, Şahin A, Çolak E. Comparison of Goldmann applanation tonometry, rebound tonometry and dynamic contour tonometry in normal and glaucomatous eyes. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(2):299–304.
123. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Dynamic Contour Tonometry. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(9):1287.
124. Doyle A, Lachkar Y. Comparison of dynamic contour tonometry with goldman applanation tonometry over a wide range of central corneal thickness. *J Glaucoma*. 2005;14(4):288–92.
125. Stalmans I, Harris A, Fieuws S, Zeyen T, Vanbellinghen V, McCranor L, et al. Color Doppler imaging and ocular pulse amplitude in glaucomatous and healthy eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(4):580–7.
126. Stalmans I, Harris A, Vanbellinghen V, Zeyen T, Siesky B. Ocular Pulse Amplitude in Normal Tension and Primary Open Angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17(5):403–7.
127. Weizer JS, Asrani S, Stinnett SS, Herndon LW. The clinical utility of dynamic contour tonometry and ocular pulse amplitude. *J Glaucoma*. 2007;16(8):700–3.
128. Vulsteke C, Stalmans I, Fieuws S, Zeyen T. Correlation between ocular pulse amplitude measured by dynamic contour tonometer and visual field defects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(4):559–65.
129. Anderson MF, Agius-Fernandez A, Kaye SB. Comparison of the Utility of Pascal Dynamic Contour Tonometry With Goldmann Applanation Tonometry in Routine Clinical Practice. *J Glaucoma*. 2013;22(5):422–6.
130. Rosentreter A, Athanasopoulos A, Schild AM, Lappas A, Cursiefen C, Dietlein TS. Rebound, Applanation, and Dynamic Contour Tonometry in Pathologic Corneas. *Cornea*. 2013;32(3):313–8.
131. Article 6_img_2.jpg (382×456) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from: http://www.jaypeejournals.com/eJournals/_eJournals/62/2010/January-April/images/Article_6_img_2.jpg
132. m_1410.jpg (400×300) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from: http://media.ophtalmologyweb.com/m/27/product/m_1410.jpg

REFERENCIAS

133. Martinez-de-la-Casa JM, Jimenez-Santos M, Saenz-Frances F, Matilla-Rodero M, Mendez-Hernandez C, Herrero-Vanrell R, et al. Performance of the rebound, noncontact and Goldmann applanation tonometers in routine clinical practice. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(7):676–80.
134. Tonnu PA, Ho T, Newson T, El Sheikh A, Sharma K, White E. The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(7):851-4.
135. Grigorian F, Grigorian AP, Li A, Sattar A, Krishna R, Olitsky SE. Comparison of the Icare rebound tonometry with the Goldmann applanation tonometry in a pediatric population. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2015;19(6):572–4.
136. López-Caballero C, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G, Cabrejas L, Marcelo P. Rebound tonometry in a clinical setting. Comparison with applanation tonometry. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82(5):273–8.
137. Katz M. The human eye as an optical system, In *Clinical Ophthalmology*, Duane TD, editor. Philadelphia, Harper and Row, 1989;I,p. 33-10.
138. Haseltine SJ, Pae J, Ehrlich JR, Shammass M, Radcliffe NM. Variation in corneal hysteresis and central corneal thickness among black, hispanic and white subjects. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(8):626–31.
139. Aghaian E, Choe JE, Lin S, Stamper RL. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology.* 2004;111(12):2211–9.
140. slide_6.jpg (960×720) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from: http://images.slideplayer.es/1/121347/slides/slide_6.jpg
141. Donzis PB, Insler MS, Gordon RA. Corneal curvatures in premature infants. *Am J Ophthalmol.* 1985;99(2):213–5.
142. Remón L, Cristóbal JA, Castillo J, Palomar T, Palomar A, Pérez J. Central and peripheral corneal thickness in full-term newborns by ultrasonic pachymetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(11):3080–3.
143. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1985;103(6):785–9.
144. corneal-layers-of2.jpg (325×325) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from: <http://michaelduplessie.com/wp-content/uploads/2013/12/corneal-layers-of2.jpg>
145. Krachmer JH, Purcell JJ, Young CW, Bucher KD. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1978;96(11):2036–9.
146. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the

REFERENCIAS

- human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(8):2244–58.
147. Doane KJ, Yang G, Birk DE. Corneal cell-matrix interactions: type VI collagen promotes adhesion and spreading of corneal fibroblasts. *Exp Cell Res*. 1992 Jun;200(2):490–9.
 148. Arffa R A. Anatomía. En: Grayson. *Enfermedades de la córnea*, cuarta edición. Harcourt Brace Mosby. Madrid. 1998;p.1-21.
 149. Robb RM, Kuwabara T. Corneal wound healing. I. The movement of polymorphonuclear leukocytes into corneal wounds. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1962;68:636–42.
 150. image_1151e-eye-dua-s-layer.jpg (1280×700) [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from: http://cdn.sci-news.com/images/enlarge/image_1151e-eye-dua-s-layer.jpg
 151. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human Corneal Anatomy Redefined. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778–85.
 152. Kefalides NA. Structure and biosynthesis of basement membranes. *Int Rev Connect Tissue Res*. 1973;6:63–104.
 153. Kapoor R, Sakai LY, Funk S, Roux E, Bornstein P, Sage EH. Type VIII collagen has a restricted distribution in specialized extracellular matrices. *J Cell Biol*. 1988;107(2):721–30.
 154. Newsome DA, Foidart JM, Hassell JR, Krachmer JH, Rodrigues MM, Katz SI. Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20(6):738–50.
 155. Laule A, Cable MK, Hoffman CE, Hanna C. Endothelial cell population changes of human cornea during life. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1978;96(11):2031–5.
 156. Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res*. 2007;32(1):11–9.
 157. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pürsten A, Grein HJ, Pillunat LE. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2006;124(4):471–6.
 158. Chihara E. Assessment of true intraocular pressure: the gap between theory and practical data. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(3):203–18.
 159. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull Math Biol*. 1999;61(3):551–72.
 160. Elsheikh A, Wang D, Kotecha A, Brown M, Garway-Heath D. Evaluation of Goldmann applanation tonometry using a nonlinear finite element ocular

REFERENCIAS

- model. *Ann Biomed Eng.* 2006;34(10):1628–40.
161. Feltgen N, Leifert D, Funk J. Correlation between central corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(1):85–7.
 162. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. *PubliComm.* 2014;p.35.
 163. Sng CCA, Ang M, Barton K. Central corneal thickness in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(2):120–6.
 164. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(2):85–9.
 165. Brandt JD, Gordon MO, Gao F, Beiser JA, Miller JP, Kass MA, et al. Adjusting Intraocular Pressure for Central Corneal Thickness Does Not Improve Prediction Models for Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 2012;119(3):437–42.
 166. Brandt JD. Central corneal thickness, tonometry, and glaucoma risk--a guide for the perplexed. *Can J Ophthalmol.* 2007;42(4):562–6.
 167. Park SJK, Ang GS, Nicholas S, Wells AP. The Effect of Thin, Thick, and Normal Corneas on Goldmann Intraocular Pressure Measurements and Correction Formulae in Individual Eyes. *Ophthalmology.* 2012;119(3):443–9.
 168. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(5):805–13.
 169. Chauhan BC, Hutchison DM, LeBlanc RP, Artes PH, Nicolela MT. Central corneal thickness and progression of the visual field and optic disc in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(8):1008–12.
 170. McBrien NA, Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22(3):307–38.
 171. Schmidt T. The use of the Goldmann applanation tonometer. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1959;79:637–50.
 172. Holladay JT, Allison ME, Prager TC. Goldmann applanation tonometry in patients with regular corneal astigmatism. *Am J Ophthalmol.* 1983;96(1):90–3.
 173. Shimmyo M. Intraocular pressure, goldmann applanation tension, corneal thickness, and corneal curvature in caucasians, asians, hispanics, and african americans. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(6):1170.
 174. Saenz-Frances F, Jañez L, Borrego-Sanz L, Martinez-de-la-Casa JM, Jerez-Fidalgo M, Garcia-Sánchez J, et al. Effect of corneal morphometry on dynamic contour and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma.* 2013;22(5):380–3.

REFERENCIAS

175. Land MF, Fernald RD. The evolution of eyes. *Annu Rev Neurosci.* 1992;15(1):1–29.
176. Quantock AJ, Young RD. Development of the corneal stroma, and the collagen-proteoglycan associations that help define its structure and function. *Dev Dyn.* 2008;237(10):2607–21.
177. Sundarraj N, Willson J. Monoclonal antibody to human basement membrane collagen type IV. *Immunology.* 1982;47(1):133–40.
178. Ihanamäki T, Pelliniemi LJ, Vuorio E. Collagens and collagen-related matrix components in the human and mouse eye. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(4):403–34.
179. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):146–55.
180. Jue B, Maurice DM. The mechanical properties of the rabbit and human cornea. *J Biomech.* 1986;19(10):847–53.
181. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe K. Strip extensimetry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *J Biomech Eng.* 1992;114(2):202–15.
182. Shawartz NJ, Mackay RS, Sackman JL. A theoretical and experimental study of the mechanical behavior of the cornea with application to the measurement of the intraocular pressure. *Bull Math Biophys* 1966;28:585–643.
183. Shin TJ, Vito RP, Johnson LW, McCarey BE. The distribution of strain in the human cornea. *J Biomech.* 1997;30(5):497–503.
184. Boyce BL, Jones RE, Nguyen TD, Grazier JM. Stress-controlled viscoelastic tensile response of bovine cornea. *J Biomech.* 2007;40(11):2367–76.
185. Randleman JB, Dawson DG, Grossniklaus HE, McCarey BE, Edelhauser HF. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *J Refract Surg.* 2008;24(1):S85–9.
186. Piñero DP, Alcón N. In vivo characterization of corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(6):870–87.
187. Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma.* 2006;15(5):364–70.
188. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):156–62.
189. Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E. Identification of Biomechanical Properties of the Cornea: The Ocular Response Analyzer. *Curr Eye Res.* 2012;37(7):553–62.

REFERENCIAS

190. Nishimura M, Yan W, Mukudai Y, Nakamura S, Nakamasu K, Kawata M, et al. Role of chondroitin sulfate-hyaluronan interactions in the viscoelastic properties of extracellular matrices and fluids. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1380(1):1–9.
191. Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(8):1371–5.
192. Chen MC, Lee N, Bourla N, Hamilton DR. Corneal biomechanical measurements before and after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(11):1886–91.
193. Mandalos A, Anastasopoulos E, Makris L, Derveniz N, Kilintzis V, Topouzis F. Inter-examiner reproducibility of Ocular Response Analyzer using the waveform score quality index in healthy subjects. *J Glaucoma*. 2013;22(2):152–5.
194. Laiquzzaman M, Bhojwani R, Cunliffe I, Shah S. Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34(2):114–8.
195. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(7):3026–31.
196. Carbonaro F, Andrew T, Mackey DA, Spector TD, Hammond CJ. The heritability of corneal hysteresis and ocular pulse amplitude: a twin study. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1545–9.
197. Clemmensen K, Hjortdal J. Intraocular pressure and corneal biomechanics in Fuchs' endothelial dystrophy and after posterior lamellar keratoplasty. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(4):350–4.
198. del Buey MA, Cristóbal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Biomechanical Properties of the Cornea in Fuchs' Corneal Dystrophy. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2009;50(7):3199.
199. Laiquzzaman M, Tambe K, Shah S. Comparison of biomechanical parameters in penetrating keratoplasty and normal eyes using the Ocular Response Analyser. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010;38(8):758–63.
200. Friedman DS, Wolfs RCW, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of Open-Angle Glaucoma Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):532.
201. González-Méijome JM, Queirós A, Jorge J, Díaz-Rey A, Parafita MA. Intraoffice variability of corneal biomechanical parameters and intraocular pressure (IOP). *Optom Vis Sci*. 2008;85(6):457–62.
202. Lim L, Gazzard G, Chan Y-H, Fong A, Kotecha A, Sim E-L, et al. Cornea biomechanical characteristics and their correlates with refractive error in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(9):3852–7.

REFERENCIAS

203. Mansouri K, Leite MT, Weinreb RN, Tafreshi A, Zangwill LM, Medeiros FA. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(3):419–427.e1.
204. Kida T, Liu JHK, Weinreb RN. Effects of aging on corneal biomechanical properties and their impact on 24-hour measurement of intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):567–72.
205. Vu DM, Silva FQ, Haseltine SJ, Ehrlich JR, Radcliffe NM. Relationship between corneal hysteresis and optic nerve parameters measured with spectral domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(7):1777–83.
206. Ayhan Z, Ozturk T, Kaya M, Arikan G, Gunenc U. Corneal Biomechanical Properties in Patients With Arcus Senilis. *Cornea.* 2016;35(7):980–2.
207. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the ocular response analyzer. *J Refract Surg.* 2009;25(10):888–93.
208. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, Furth AJ, Wall RS, Meek KM. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1138(3):222–8.
209. Yamauchi M, Chandler GS, Tanzawa H, Katz EP. Cross-linking and the molecular packing of corneal collagen. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;219(2):311–5.
210. Daxer A, Misof K, Grabner B, Ettl A, Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(3):644–8.
211. Mohammadpour M, Etesami I, Yavari Z, Naderan M, Abdollahinia F, Jabbarvand M. Ocular response analyzer parameters in healthy, keratoconus suspect and manifest keratoconus eyes. *Oman J Ophthalmol.* 2015;8(2):102–6.
212. Yeung SN, Lichtinger A, Kim P, Amiran MD, Rootman DS. Retrospective contralateral study comparing deep anterior lamellar keratoplasty with penetrating keratoplasty: a patient's perspective. *Can J Ophthalmol.* 2012;47(4):360–4.
213. David VP, Stead RE, Vernon SA. Repeatability of ocular response analyzer metrics: a gender-based study. *Optom Vis Sci.* 2013;90(7):691–9.
214. Allam RSHM, Khalil NMMM. Evaluation of sex differences in corneal hysteresis. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25(5):391–5.
215. Leite MT, Alencar LM, Gore C, Weinreb RN, Sample PA, Zangwill LM, et al. Comparison of corneal biomechanical properties between healthy blacks and whites using the Ocular Response Analyzer. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(2):163–168.

REFERENCIAS

216. Detry-Morel M, Jamart J, Hautenauven F, Pourjavan S. Comparison of the corneal biomechanical properties with the Ocular Response Analyzer® (ORA) in African and Caucasian normal subjects and patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(2):e118-24.
217. Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, Shimizu K. Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(10):1491-4.
218. Sullivan-Mee M, Katiyar S, Pensyl D, Halverson KD, Qualls C. Relative importance of factors affecting corneal hysteresis measurement. *Optom Vis Sci.* 2012;89(5):E803-11.
219. Hassan Z, Modis L, Szalai E, Berta A, Nemeth G. Examination of ocular biomechanics with a new Scheimpflug technology after corneal refractive surgery. *Contact Lens Anterior Eye.* 2014;37(5):337-41.
220. Lee R, Chang RT, Wong IYH, Lai JSM, Lee JWY, Singh K. Novel Parameter of Corneal Biomechanics That Differentiate Normals From Glaucoma. *J Glaucoma.* 2016;25(6):603-9.
221. Rosa N, Lanza M, De Bernardo M, Signoriello G, Chiodini P. Relationship Between Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor with Other Ocular Parameters. *Semin Ophthalmol.* 2015;30(5-6):335-9.
222. Agarwal DR, Ehrlich JR, Shimmyo M, Radcliffe NM. The relationship between corneal hysteresis and the magnitude of intraocular pressure reduction with topical prostaglandin therapy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(2):254-7.
223. Touboul D, Roberts C, Kérautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(4):616-22.
224. Valbon BF, Ambrósio R, Fontes BM, Alves MR. Effects of age on corneal deformation by non-contact tonometry integrated with an ultra-high-speed (UHS) Scheimpflug camera. *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76(4):229-32.
225. Bak-Nielsen S, Pedersen IB, Ivarsen A, Hjortdal J. Repeatability, reproducibility, and age dependency of dynamic Scheimpflug-based pneumotonometer and its correlation with a dynamic bidirectional pneumotonometer device. *Cornea.* 2015;34(1):71-7.
226. Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, et al. A new tonometer--the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(1):659-65.
227. Lanza M, Iaccarino S, Mele L, Carnevale UAG, Irregolare C, Lanza A, et al. Intraocular pressure evaluation in healthy eyes and diseased ones using contact and non contact devices. *Cont Lens Anterior Eye.* 2016;39(2):154-9.
228. Lanza M, Iaccarino S, Cennamo M, Irregolare C, Romano V, Carnevale UAG.

REFERENCIAS

- Comparison between Corvis and other tonometers in healthy eyes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015;38(2):94–8.
229. Matsuura M, Hirasawa K, Murata H, Yanagisawa M, Nakao Y, Nakakura S, et al. The Relationship between Corvis ST Tonometry and Ocular Response Analyzer Measurements in Eyes with Glaucoma. *Bhattacharya S, editor. PLoS One*. 2016;11(8):e0161742.
230. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KCY, Sachdev N. Corneal Hysteresis but Not Corneal Thickness Correlates with Optic Nerve Surface Compliance in Glaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(8):3262.
231. Mangouritsas G, Morphis G, Mourtzoukos S, Feretis E. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(8):901–5.
232. Abitbol O, Bouden J, Doan S, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(1):116–9.
233. Gatzoufas Z, Labiris G, Stachs O, Hovakimyan M, Schnaidt A, Viestenz A, et al. Biomechanical profile of the cornea in primary congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(1):e29–34.
234. Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, Febbraro J-L, Azan E, Moulin-Tyrode C, et al. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *J Glaucoma*. 2012;21(7):486–9.
235. Bochmann F, Ang GS, Azuara-Blanco A. Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(5):735–8.
236. Anand A, De Moraes CG V, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6514–8.
237. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):868–75.
238. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang T-M, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1533–40.
239. De Moraes CVG, Hill V, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma*. 2012;21(4):209–13.
240. Zhang C, Tatham AJ, Abe RY, Diniz-Filho A, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Corneal Hysteresis and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma.

REFERENCIAS

- Am J Ophthalmol. 2016;166:29–36.
241. Narayanaswamy A, Su DH, Baskaran M, Tan ACS, Nongpiur ME, Htoon HM, et al. Comparison of ocular response analyzer parameters in chinese subjects with primary angle-closure and primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 2011;129(4):429–34.
 242. Kaushik S, Pandav SS, Banger A, Aggarwal K, Gupta A. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. Am J Ophthalmol. 2012;153(5):840–849.e2.
 243. Morita T, Shoji N, Kamiya K, Fujimura F, Shimizu K. Corneal biomechanical properties in normal-tension glaucoma. Acta Ophthalmol. 2012;90(1):e48-53.
 244. Ozkok A, Tamcelik N, Ozdamar A, Sarici AM, Cicik E. Corneal viscoelastic differences between pseudoexfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma. J Glaucoma. 2013;22(9):740–5.
 245. Ayala M. Corneal hysteresis in normal subjects and in patients with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. Ophthalmic Res. 2011;46(4):187–91.
 246. Kirwan C, O’Keefe M, Lanigan B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the reichert ocular response analyzer. Am J Ophthalmol. 2006;142(6):990–2.
 247. Beyazyıldız E, Beyazyıldız O, Arifoğlu HB, Altıntaş AK, Köklü SG. Comparison of ocular response analyzer parameters in primary open angle glaucoma and exfoliative glaucoma patients. Indian J Ophthalmol. 2014;62(7):782.
 248. Cankaya AB, Anayol A, Özcelik D, Demirdogen E, Yilmazbas P. Ocular response analyzer to assess corneal biomechanical properties in exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250(2):255–60.
 249. Casado A, Cabarga C, Pérez-Sarriegui A, Fuentemilla E. Differences in Corneal Biomechanics in Nonpenetrating Deep Sclerectomy and Deep Sclerectomy Reconverted into Trabeculectomy. J Glaucoma. 2017;26(1):15-19.
 250. Wang W, Du S, Zhang X. Corneal Deformation Response in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma and in Healthy Subjects Analyzed by Corvis ST. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(9):5557–65.
 251. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. Am J Ophthalmol. 1986;101(3):267–73.
 252. Galletti JG, Pförtner T, Bonthoux FF. Improved keratoconus detection by ocular response analyzer testing after consideration of corneal thickness as a confounding factor. J Refract Surg. 2012;28(3):202–8.
 253. Touboul D, Bénard A, Mahmoud AM, Gallois A, Colin J, Roberts CJ. Early

REFERENCIAS

- biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(12):2144–50.
254. Keating A, Pineda R, Colby K. Corneal cross linking for keratoconus. *Semin Ophthalmol.* 2010;25(5–6):249–55.
255. Foote CS. Mechanisms of photosensitized oxidation. There are several different types of photosensitized oxidation which may be important in biological systems. *Science.* 1968;162(3857):963–70.
256. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JEB. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1420–32.
257. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Mandel Y, Hirsh A, Morad Y, et al. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up. *Cornea.* 2012;31(6):609–14.
258. Piñero DP, Alió JL, Barraquer RI, Uceda-Montanes A, Murta J. Clinical characterization of corneal ectasia after myopic laser in situ keratomileusis based on anterior corneal aberrations and internal astigmatism. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(7):1291–9.
259. Gorgun E, Kucumen RB, Yenerel NM. Influence of intrastromal corneal ring segment implantation on corneal biomechanical parameters in keratoconic eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(5):467–71.
260. Alió JL, Piñero DP, Daxer A. Clinical outcomes after complete ring implantation in corneal ectasia using the femtosecond technology: a pilot study. *Ophthalmology.* 2011;118(7):1282–90.
261. Fabian ID, Barequet IS, Skaat A, Rechtman E, Goldenfeld M, Roberts CJ, et al. Intraocular pressure measurements and biomechanical properties of the cornea in eyes after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(5):774–81.
262. Feizi S, Hashemloo A, Rastegarpour A. Comparison of the ocular response analyzer and the Goldmann applanation tonometer for measuring intraocular pressure after deep anterior lamellar keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5887–91.
263. Murugesan V, Bypareddy R, Kumar M, Tanuj D, Anita P. Evaluation of corneal biomechanical properties following penetrating keratoplasty using ocular response analyzer. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(4):454–60.
264. Hosny M, Hassaballa MAM, Shalaby A. Changes in corneal biomechanics following different keratoplasty techniques. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:767–70.
265. Abdelkader A. Influence of different keratoplasty techniques on the biomechanical properties of the cornea. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(7):e567-72.
266. Jafarinasab MR, Feizi S, Javadi MA, Hashemloo A. Graft biomechanical

REFERENCIAS

- properties after penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty. *Curr Eye Res.* 2011;36(5):417–21.
267. Hjortdal JO. Extensibility of the normo-hydrated human cornea. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995;73(1):12–7.
268. Faramarzi A, Feizi S, Najdi D, Ghiasian L, Karimian F. Changes in Corneal Biomechanical Properties After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for Pseudophakic Bullous Keratopathy. *Cornea.* 2016;35(1):20–4.
269. Maeda N, Ueki R, Fuchihata M, Fujimoto H, Koh S, Nishida K. Corneal biomechanical properties in 3 corneal transplantation techniques with a dynamic Scheimpflug analyzer. *Jpn J Ophthalmol.* 2014;58(6):483–9.
270. Moses RA. The Goldmann applanation tonometer. *Am J Ophthalmol.* 1958;46(6):865–9.
271. Ménage MJ, Kaufman PL, Croft MA, Landay SP. Intraocular pressure measurement after penetrating keratoplasty: minified Goldmann applanation tonometer, pneumatonometer, and Tono-Pen versus manometry. *Br J Ophthalmol.* 1994;78(9):671–6.
272. Salvétat ML, Zeppieri M, Miani F, Tosoni C, Parisi L, Brusini P. Comparison of iCare tonometer and Goldmann applanation tonometry in normal corneas and in eyes with automated lamellar and penetrating keratoplasty. *Eye.* 2011;25(5):642–50.
273. Ismail AR, Lamont M, Perera S, Khan-Lim D, Mehta R, Macleod JDA, et al. Comparison of IOP measurement using GAT and DCT in patients with penetrating keratoplasties. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(7):980–1.
274. Kandarakis A, Soumplis V, Pitsas C, Kandarakis S, Halikias J, Karagiannis D. Comparison of dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry following penetrating keratoplasty. *Can J Ophthalmol.* 2010;45(5):489–93.
275. Covert DJ, Koenig SB. New triple procedure: Descemet's stripping and automated endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Ophthalmology.* 2007;114(7):1272–7.
276. Koenig SB, Covert DJ. Early results of small-incision Descemet's stripping and automated endothelial keratoplasty. *Ophthalmology.* 2007;114(2):221–6.
277. Vajaranant TS, Price MO, Price FW, Gao W, Wilensky JT, Edward DP. Visual acuity and intraocular pressure after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in eyes with and without preexisting glaucoma. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1644–50.
278. Müller L, Kaufmann C, Bachmann LM, Tarantino-Scherrer JN, Thiel MA, Bochmann F. Changes in Intraocular Pressure After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2015;34(3):271–4.

REFERENCIAS

279. Li B, Hong J, Peng R, Wang X, Ren J, Wu L. Comparison of I Care rebound tonometer and Goldmann applanation tonometer after Descemet's stripping with automated endothelium keratoplasty. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2013;49(3):257–62.
280. Yi K, Bae G, Kong M, Chung E-S. Intraocular pressure measured with Goldmann, noncontact, Schiøtz, and dynamic contour tonometry after DSEK. *Cornea*. 2013;32(8):1089–93.
281. Unterlauff JD, Elsaesser K, Grehn F, Geerling G. Intraocular Pressure and Trabecular Meshwork Outflow Facility After Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty. *J Glaucoma*. 2016;25(3):263–8.
282. Ayyala RS, Cruz DA, Margo CE, Harman LE, Pautler SE, Misch DM, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):602–4.
283. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1855–65.
284. Chien AM, Schmidt CM, Cohen EJ, Rajpal RK, Sperber LT, Rapuano CJ, et al. Glaucoma in the immediate postoperative period after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(6):711–4.
285. Foulks GN. Glaucoma associated with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1987;94(7):871–4.
286. Karesh JW, Nirankari VS. Factors associated with glaucoma after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1983;96(2):160–4.
287. Kirkness CM, Ling Y, Moshegov C. Penetrating keratoplasty and raised intraocular pressure. A brief review of the problems and its management. *Ann Acad Med Singapore*. 1989;18(2):168–70.
288. Wagoner MD, Ba-Abbad R, Al-Mohaimeed M, Al-Swailem S, Zimmerman MB, King Khaled Eye Specialist Hospital Corneal Transplant Study Group. Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival. *Cornea*. 2009;28(4):385–94.
289. Rahman I, Carley F, Hillarby C, Brahma A, Tullo AB. Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye (Lond)*. 2009;23(6):1288–94.
290. Sugar A, Tanner JP, Dontchev M, Tennant B, Schultze RL, Dunn SP, et al. Recipient risk factors for graft failure in the cornea donor study. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1023–8.
291. Mortensen AC, Sperling S. Human corneal endothelial cell density after an in vitro imitation of elevated intraocular pressure. *Acta Ophthalmol*. 1982;60(3):475–9.

REFERENCIAS

292. Olsen T. The endothelial cell damage in acute glaucoma. On the corneal thickness response to intraocular pressure. *Acta Ophthalmol.* 1980;58(2):257–66.
293. Bigar F, Witmer R. Corneal endothelial changes in primary acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmology.* 1982;89(6):596–9.
294. Svedbergh B. Effects of artificial intraocular pressure elevation on the corneal endothelium in the vervet monkey (*Cercopithecus ethiops*). *Acta Ophthalmol.* 1975;53(6):839–55.
295. Lass JH, Pavan-Langston D. Timolol therapy in secondary angle-closure glaucoma post penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 1979;86(1):51–9.
296. Olson RJ, Kaufman HE. A mathematical description of causative factors and prevention of elevated intraocular pressure after keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16(12):1085–92.
297. Cohen EJ, Kenyon KR, Dohlman CH. Iridoplasty for prevention of post-keratoplasty angle closure and glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1982;13(12):994–6.
298. Zimmerman TJ, Baumann JD, Hetherington J. Side effects of timolol. *Surv Ophthalmol.* 1983;28:243–51.
299. Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology.* 1992;99(7):1082–8.
300. Shin DH, Glover BK, Cha SC, Kim YY, Kim C, Nguyen KD. Long-term brimonidine therapy in glaucoma patients with apraclonidine allergy. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(5):511–5.
301. Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(5):602–4.
302. Konowal A, Morrison JC, Brown S V, Cooke DL, Maguire LJ, Verdier D V, et al. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(4):403–6.
303. Beebe WE, Starita RJ, Fellman RL, Lynn JR, Gelender H. The use of Molteno implant and anterior chamber tube shunt to encircling band for the treatment of glaucoma in keratoplasty patients. *Ophthalmology.* 1990;97(11):1414–22.
304. Berson FG, Epstein DL, Grant WM, Hutchinson BT, Dobbs PC. Acetazolamide dosage forms in the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1980;98(6):1051–4.
305. Epstein DL, Grant WM. Carbonic anhydrase inhibitor side effects. Serum chemical analysis. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1977;95(8):1378–82.
306. Van Meter WS, Allen RC, Waring GO, Stulting RD. Laser trabeculoplasty for glaucoma in aphakic and pseudophakic eyes after penetrating keratoplasty. *Arch*

REFERENCIAS

- Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 1988;106(2):185–8.
307. Heuer DK, Parrish RK, Gressel MG, Hodapp E, Desjardins DC, Skuta GL, et al. 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. III. Intermediate follow-up of a pilot study. *Ophthalmology*. 1986;93(12):1537–46.
 308. Knapp A, Heuer DK, Stern GA, Driebe WT. Serious corneal complications of glaucoma filtering surgery with postoperative 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(2):183–7.
 309. Zarei R, Zarei M, Fakhraie G, Eslami Y, Moghimi S, Mohammadi M, et al. Effect of Mitomycin-C augmented trabeculectomy on corneal endothelial cells. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10(3):257.
 310. Chowers I, Ticho U. Mitomycin-C in combined or two-stage procedure trabeculectomy followed by penetrating keratoplasty. *J Glaucoma*. 1999;8(3):184–7.
 311. WuDunn D, Alfonso E, Palmberg PF. Combined penetrating keratoplasty and trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology*. 1999;106(2):396–400.
 312. Loriaut P, Nordmann J-P, Laroche L, Borderie VM. Deep sclerectomy versus trabeculectomy in eyes with penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2015;34(4):375–80.
 313. Ayyala RS, Pieroth L, Vinals AF, Goldstein MH, Schuman JS, Netland PA, et al. Comparison of mitomycin C trabeculectomy, glaucoma drainage device implantation, and laser neodymium:YAG cyclophotocoagulation in the management of intractable glaucoma after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1550–6.
 314. McDonnell PJ, Robin JB, Schanzlin DJ, Minckler D, Baerveldt G, Smith RE, et al. Molteno implant for control of glaucoma in eyes after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1988;95(3):364–9.
 315. Topouzis F, Coleman AL, Choplin N, Bethlehem MM, Hill R, Yu F, et al. Follow-up of the original cohort with the Ahmed glaucoma valve implant. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(2):198–204.
 316. Terry MA, Shamie N, Chen ES, Hoar KL, Friend DJ. Endothelial keratoplasty a simplified technique to minimize graft dislocation, iatrogenic graft failure, and pupillary block. *Ophthalmology*. 2008;115(7):1179–86.
 317. Naveiras M, Dirisamer M, Parker J, Ham L, van Dijk K, Dapena I, et al. Causes of glaucoma after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):958–966.
 318. Maier A-KB, Wolf T, Gundlach E, Klamann MKJ, Gonnermann J, Bertelmann E, et al. Intraocular pressure elevation and post-DMEK glaucoma following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(12):1947–54.

REFERENCIAS

319. Nguyen NX, Lattermann V, Schlötzer-Schrehardt U, Seitz B. Functional outcomes after penetrating keratoplasty in pseudoexfoliation syndrome (PEX)-keratopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2004;221(10):819–24.
320. Borderie VM, Loriaut P, Bouheraoua N, Nordmann J-P. Incidence of Intraocular Pressure Elevation and Glaucoma after Lamellar versus Full-Thickness Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2016;123(7):1428–34.
321. Price MO, Price FW. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue. *Ophthalmology*. 2006;113(11):1936–42.
322. Suh LH, Yoo SH, Deobhakta A, Donaldson KE, Alfonso EC, Culbertson WW, et al. Complications of Descemet's stripping with automated endothelial keratoplasty: survey of 118 eyes at One Institute. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1517–24.
323. Cheng YYY. Preliminary Results of Femtosecond Laser-Assisted Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(10):1351.
324. Becker B. intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol*. 1965;4:198–205.
325. Armaly MF, Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Fed Proc*. 1965;24(6):1274–8.
326. Jones R, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(2):163–7.
327. Wandling GR, Parikh M, Robinson C, Pramanik SN, Goins KM, Sutphin JE, et al. Escalation of glaucoma therapy after deep lamellar endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2010;29(9):991–5.
328. Hardin Sheales MP, Chan E, Ang GS, George Kong YX. Elevated Intraocular Pressure after Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty in Patients with a Trabeculectomy: A Case Series. Dada T, Shaarawy T, editors. *J Curr Glaucoma Pract with DVD*. 2015;9:100–3.
329. Boey PY, Mehta JS, Ho CL, Tan DTH, Wong TT. Outcomes of trabeculectomy after descemet stripping automated endothelial keratoplasty: a comparison with penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1091–8.e2.
330. Muñoz-Negrete FJ, Arnalich-Montiel F, Casado A, Rebolleda G. Nonpenetrating deep sclerectomy for glaucoma after descemet stripping automated endothelial keratoplasty: three consecutive case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(6):e543.
331. Vaiano AS, Salgarello T, Giudiceandrea A, Riso M, Sammarco MG, Caramello G. Combined deep sclerectomy and descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2014;33(12):1300–6.

REFERENCIAS

332. Boote C, Dennis S, Huang Y, Quantock AJ, Meek KM. Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J Struct Biol.* 2005;149(1):1–6.
333. Késmárky G, Kenyeres P, Rábai M, Tóth K. Plasma viscosity: a forgotten variable. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39(1–4):243–6.
334. Minns RJ, Soden PD, Jackson DS. The role of the fibrous components and ground substance in the mechanical properties of biological tissues: a preliminary investigation. *J Biomech.* 1973;6(2):153–65.
335. del Buey MA, Cristóbal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Biomechanical properties of the cornea in Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(7):3199–202.
336. Bolívar G, Sánchez-Barahona C, Teus M, Castejón MA, Paz-Moreno-Arrones J, Gutiérrez-Ortiz C, et al. Effect of topical prostaglandin analogues on corneal hysteresis. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(6):e495–8.
337. Arutyunyan LL. Influence of antihypertensive therapy on morphofunctional and biomechanical parameters of eyes. *Vestn Oftalmol.* 2015;131(5):61–7.
338. Ehongo A, De Maertelaer V, Pourjavan S. Effect of topical corneal anaesthesia on ocular response analyzer parameters: pilot study. *Int Ophthalmol.* 2009;29(5):325–8.
339. Fan Q, Teo Y-Y, Saw S-M. Application of advanced statistics in ophthalmology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):6059–65.
340. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics.* 1988;44(4):1049–60.
341. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155–63.
342. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep.* 1966;19(1):3–11.
343. Cicchetti D V. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assess.* 1994;6(4):284–90.
344. Erdurmus M, Cohen EJ, Yildiz EH, Hammersmith KM, Laibson PR, Varssano D, et al. Steroid-induced Intraocular Pressure Elevation or Glaucoma After Penetrating Keratoplasty in Patients With Keratoconus or Fuchs Dystrophy. *Cornea.* 2009;28(7):759–64.
345. Mangouritsas G, Mangouritsas G, Mantzounis A, Alexopoulos L. Comparison of Goldmann and Pascal tonometry in relation to corneal hysteresis and central corneal thickness in nonglaucomatous eyes. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1071.
346. Shin JY, Choi JS, Oh JY, Kim MK, Lee JH, Wee WR. Evaluation of corneal

REFERENCIAS

- biomechanical properties following penetrating keratoplasty using the ocular response analyzer. *Korean J Ophthalmol*. 2010;24(3):139–42.
347. Feizi S, Montahai T, Moein H. Graft biomechanics following three corneal transplantation techniques. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10(3):238.
348. Liu W-C, Lee S-M, Graham AD, Lin MC. Effects of eye rubbing and breath holding on corneal biomechanical properties and intraocular pressure. *Cornea*. 2011;30(8):855–60.
349. Elsheikh A, Ross S, Alhasso D, Rama P. Numerical study of the effect of corneal layered structure on ocular biomechanics. *Curr Eye Res*. 2009;34(1):26–35.
350. John T, Taylor DA, Shimmyo M, Siskowski BE. Corneal hysteresis following descemetorhexis with endokeratoplasty: early results. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2007;39(1):9–14.
351. Abdelkader A, Elewah E-SM, Kaufman HE. Confocal microscopy of corneal wound healing after deep lamellar keratoplasty in rabbits. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2010;128(1):75–80.
352. Abdelkader A, Kaufman HE. Descemetic versus pre-descemetic lamellar keratoplasty: clinical and confocal study. *Cornea*. 2011;30(11):1244–52.
353. Feizi S, Einollahi B, Yazdani S, Hashemloo A. Graft biomechanical properties after penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea*. 2012;31(8):855–8.
354. Romano V, Steger B, Kaye SB. Spontaneous Descemet membrane tear after uneventful big-bubble Deep Anterior Lamellar Keratoplasty. *Cornea*. 2015;34(4):479–81.
355. Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, Morales-Fernandez L, Saenz Frances F, Santos-Bueso E, Garcia-Saenz S, et al. New technologies for measuring intraocular pressure. *Prog Brain Res*. 2015;221:67-79.
356. Wachtl J, Töteberg-Harms M, Frimmel S, Kniestedt C. Evaluation of correction formulas for tonometry : The Goldmann applanation tonometry in approximation to dynamic contour tonometry. *Der Ophthalmol*. 2016. [Epub ahead of print]
357. Jóhannesson G, Hallberg P, Eklund A, Lindén C. Pascal, ICare and Goldmann applanation tonometry a comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(6):614–21.
358. Maier AK, Gundlach E, Pahlitzsch M, Gonnermann J, Corkhill C, Bertelmann E, et al. Intraocular Pressure Measurements After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *J Glaucoma*. 2017;26(3):258-265.
359. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernandez C, Garcia-Sanchez J. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.

REFERENCIAS

- 2006;47(10):4410–4.
360. Shen Y, Su X, Liu X, Miao H, Fang X, Zhou X. Changes in intraocular pressure values measured with noncontact tonometer (NCT), ocular response analyzer (ORA) and corvis scheimpflug technology tonometer (CST) in the early phase after small incision lenticule extraction (SMILE). *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):205.
 361. Zimmermann M, Pitz S, Schmidtman I, Pfeiffer N, Wasielec-Poslednik J. Tonographic Effect of Ocular Response Analyzer in Comparison to Goldmann Applanation Tonometry. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169438.
 362. Tejwani S, Dinakaran S, Joshi A, Shetty R, Roy AS. A cross-sectional study to compare intraocular pressure measurement by sequential use of Goldman applanation tonometry, dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Corvis ST. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(11):815–20.
 363. Cook JA, Botello AP, Elders A, Fathi Ali A, Azuara-Blanco A, Fraser C, et al. Systematic review of the agreement of tonometers with Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1552–7.
 364. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Dynamic contour tonometry: a comparative study on human cadaver eyes. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2004;122(9):1287–93.
 365. Francis BA, Hsieh A, Lai M-Y, Chopra V, Pena F, Azen S, et al. Effects of corneal thickness, corneal curvature, and intraocular pressure level on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Ophthalmology*. 2007;114(1):20–6.
 366. Andreanos K, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, Diagourtas A, Kotoulas A, Dimitrakas P, et al. Comparison of Goldmann applanation tonometry and Pascal dynamic contour tonometry in relation to central corneal thickness and corneal curvature. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2477–84.
 367. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal Thickness- and Age-Related Biomechanical Properties of the Cornea Measured with the Ocular Response Analyzer. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2006;47(12):5337.
 368. Tonnu P-A, Ho T, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath D. A comparison of four methods of tonometry: method agreement and interobserver variability. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):847–50.
 369. Kotecha A, White E, Schlottmann PG, Garway-Heath DF. Intraocular pressure measurement precision with the Goldmann applanation, dynamic contour, and ocular response analyzer tonometers. *Ophthalmology*. 2010;117(4):730–7.
 370. Moreno-Montañés J, Maldonado MJ, García N, Mendiluce L, García-Gómez PJ, Seguí-Gómez M. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(3):968–74.

REFERENCIAS

371. Goldich Y, Barkana Y, Avni I, Zadok D. Goldmann Applanation Tonometry Versus Ocular Response Analyzer for Intraocular Pressure Measurements in Keratoconic Eyes. *Cornea*. 2010;29(9):1011–5.
372. Kerautret J, Colin J, Touboul D, Roberts C. Biomechanical characteristics of the ectatic cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(3):510–3.
373. Tian L, Huang Y-F, Wang L-Q, Bai H, Wang Q, Jiang J-J, et al. Corneal biomechanical assessment using corneal visualization scheimpflug technology in keratoconic and normal eyes. *J Ophthalmol*. 2014;2014:147516.

ANEXOS

ANEXO I: Certificado de aprobación por parte del Comité Ético.

 Hospital Universitario Ramón y Cajal Comunidad de Madrid	COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
---	--

Dra. **ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO**, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Título:

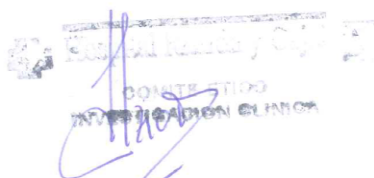
CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES BIOMECANICAS Y PRESIÓN OCULAR DE CORNEAS SOMETIDAS A TRASPLANTE DE CORNEA ENDOTELIAL TIPO DSAEK Y DMEK.

Investigador Principal: **Dr. Francisco José Muñoz Negrete**

Servicio: **Oftalmología**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 08 de Octubre de 2013



Fdo.: Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria del CEIC

ANEXO II: Certificado de Conformidad de la Dirección del Centro.

	COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
---	--

Conformidad de la Dirección del Centro

Dra. Victoria Ureña Vilardell Subdirectora Médico de Docencia e Investigación del Hospital "Ramón y Cajal" y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica de este Centro

CERTIFICA

Que conoce la propuesta para que sea realizado en el Hospital Ramón y Cajal el Proyecto de Investigación titulado:

CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES BIOMECAICAS Y PRESIÓN OCULAR DE CORNEAS SOMETIDAS A TRASPLANTE DE CORNEA ENDOTELIAL TIPO DSAEK Y DMEK.

Y que será realizado por el **Dr. Francisco José Muñoz Negrete** como Investigador Principal.

Servicio: **Oftalmología**

Que acepta la realización de dicho Proyecto de Investigación en este Hospital siempre y cuándo no implique ningún gasto adicional para el centro.

Lo que firma en Madrid a 08 de Octubre de 2013



 Hospital Universitario
Ramón y Cajal
SUBDIRECCIÓN MÉDICA DE DOCENCIA
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD
Comunidad de Madrid
Planta 0 Dcha. - Telf.: 88835

Fdo. Dra. Victoria Ureña Vilardell

ANEXO III: Consentimientos informados entregados y firmados por el paciente.

- DEL ESTUDIO TRANSVERSAL:



28034 MADRID

AREA SANITARIA 4

APELLIDOS:

N.H.C.

NOMBRE:

O.D. ☐ O.I. ☐

SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

MÉDICO QUE INFORMA:.....

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO RETROSPECTIVO
“CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES BIOMECANICAS Y PRESIÓN OCULAR DE CORNEAS
SOMETIDAS A TRASPLANTE DE CORNEA ENDOTELIAL TIPO DSAEK Y DMEK”**

Estimado Sr/Sra:

Se le ha propuesto participar voluntariamente en un estudio sobre los cambios en las propiedades biomecánicas y presión ocular que pueden ocurrir al realizar un trasplante de córnea tipo DSAEK o DMEK. El doctor que lleva a cabo el estudio (investigador) ha determinado que usted reúne los requisitos para su inclusión en el estudio. No obstante, antes de que Usted dé su consentimiento para participar en el mismo, es necesario que entienda lo que supondrá su participación. El presente documento-hoja de información al paciente – describe el propósito de este estudio.

Le rogamos lea detenidamente este documento y no dude en preguntar a su médico cualquier duda que le pueda surgir acerca de este documento y/o de la información sobre el estudio, que le damos a continuación.

Participación en el estudio

Su participación en el estudio es estrictamente voluntaria. Usted puede negarse a participar antes o durante el estudio sin que de ello se derive ningún perjuicio, ni que se vean afectados su atención médica o suponga pérdida de los beneficios a los que usted tiene derecho.

Objetivo y naturaleza del estudio

El objetivo del presente estudio es valorar la fiabilidad de la medida de la presión intraocular con diferentes técnicas de medida, comparando las que están en uso actualmente en la mayoría de hospitales, con dos más modernas. Además, se estudiarán los cambios en las propiedades biomecánicas de la córnea tras realizar estos tipos de trasplante. Por otro lado se valorará el espesor corneal, el astigmatismo y profundidad de la cámara anterior, retina y nervio óptico con técnicas habituales que se realizan en una consulta, así como una exploración completa ocular.

Todas las técnicas son inocuas para el paciente, sin presentar ningún riesgo para su salud.

Confidencialidad

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, todos los datos recogidos en el transcurso del estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados para la valoración del estudio sin desvelar en ningún momento su nombre y apellidos. Sin embargo, precisarán tener acceso a ella el investigador/res del estudio.

Este consentimiento es revocable. Usted puede decidir revocar el consentimiento en cualquier momento, dirigiéndose al investigador.

Si desea hacer alguna pregunta o aclaración relacionada con el estudio, no dude en ponerse en contacto con:

Dr.....CASADO.....Al número de teléfono 91 3368633

El interesado o su representante legal, declara que:

HA RECIBIDO INFORMACIÓN sobre su participación en el **ESTUDIO RETROSPECTIVO “CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES BIOMECAÑICAS Y PRESIÓN OCULAR DE CORNEAS SOMETIDAS A TRASPLANTE DE CORNEA ENDOTELIAL TIPO DSAEK Y DMEK”**

ESTÁ SATISFECHO con la información recibida y ha tenido posibilidad de aclarar todas sus dudas sobre el tema.

CONCEDE SU CONSENTIMIENTO para participar en dicho estudio y **conoce su derecho a revocar dicho consentimiento** en cualquier momento previo a la realización del mismo, sin necesidad de tener que explicar sus causas.

Madrid,.....de.....de 20.....

Fdo:

EL INTERESADO O RESPONSABLE LEGAL

Fdo:

EL MÉDICO INFORMANTE

- DEL ESTUDIO PROSPECTIVO:



28034 MADRID

AREA SANITARIA 4

APELLIDOS:	N.H.C.
NOMBRE:	

O.D. ☐ O.I. ☐

SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

MÉDICO QUE INFORMA:.....

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO PROSPECTIVO
“CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES BIOMECANICAS Y PRESIÓN OCULAR DE CORNEAS
SOMETIDAS A TRASPLANTE DE CORNEA ENDOTELIAL TIPO DSAEK Y DMEK”**

Estimado Sr/Sra:

Se le ha propuesto participar voluntariamente en un estudio sobre los cambios en las propiedades biomecánicas y presión ocular que pueden ocurrir al realizar un trasplante de córnea tipo DSAEK o DMEK. El doctor que lleva a cabo el estudio (investigador) ha determinado que usted reúne los requisitos para su inclusión en el estudio. No obstante, antes de que Usted dé su consentimiento para participar en el mismo, es necesario que entienda lo que supondrá su participación. El presente documento -hoja de información al paciente- describe el propósito de este estudio. Le rogamos lea detenidamente este documento y no dude en preguntar a su médico cualquier duda que le pueda surgir acerca de este documento y/o de la información sobre el estudio, que le damos a continuación.

Participación en el estudio

Su participación en el estudio es estrictamente voluntaria. Usted puede negarse a participar antes o durante el estudio sin que de ello se derive ningún perjuicio, ni que se vean afectados su atención médica o suponga pérdida de los beneficios a los que usted tiene derecho.

Objetivo y naturaleza del estudio

El objetivo del presente estudio es valorar la fiabilidad de la medida de la presión intraocular con diferentes técnicas de medida, comparando las que están en uso actualmente en la mayoría de hospitales, con dos más modernas. Además, se estudiarán los cambios en las propiedades biomecánicas de la córnea tras realizar estos tipos de trasplante. Por otro lado se valorará el espesor corneal, el astigmatismo y profundidad de la cámara anterior, retina y nervio óptico con técnicas habituales que se realizan en una consulta, así como una exploración completa ocular. Todo ello antes y después de la cirugía. Las medidas serán

realizadas en cuatro visitas. Una previa al trasplante, y las otras al mes, seis meses y un año tras la cirugía. El Dr Casado contactará con Usted para concretar la fecha y hora. Estas citas no variarán las citas habituales con el Dr Arnalich, que seguirán el ritmo habitual.

Todas las técnicas son inocuas para el paciente, sin presentar ningún riesgo para su salud. La neumotonometría produce un pulso de aire que puede asustarle y hacer que parpadee. La tonometría de contorno puede producir erosión corneal si se mueve el ojo durante la medida. Tras cada uso, la zona que entra en contacto con la córnea será limpiada con alcohol, para evitar el riesgo de transmisión de enfermedades. Además, se esperará unos segundos para que el alcohol se evapore y no contacte con la córnea.

Los inconvenientes de participar en el estudio son el aumento de visitas al hospital. Como ventaja, aportará información extra para el control de su tensión ocular, así como la revisión del polo anterior.

Confidencialidad

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, todos los datos recogidos en el transcurso del estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados para la valoración del estudio sin desvelar en ningún momento su nombre y apellidos. Sin embargo, precisarán tener acceso a ella el investigador/res del estudio.

Este consentimiento es revocable. Usted puede decidir revocar el consentimiento en cualquier momento, dirigiéndose al investigador. Además, tiene el derecho de acceder a sus datos, modificarlos, así como cancelar su inclusión en el estudio, o la inclusión de sus datos en este.

Si desea hacer alguna pregunta o aclaración relacionada con el estudio, no dude en ponerse en contacto con:

Dr.....CASADOAl número de teléfono 91 3368633

El interesado o su representante legal, declara que:

HA RECIBIDO INFORMACIÓN sobre su participación en el **ESTUDIO PROSPECTIVO “CAMBIOS EN LAS PROPIEDADES BIOMECAICAS Y PRESIÓN OCULAR DE CORNEAS SOMETIDAS A TRASPLANTE DE CORNEA ENDOTELIAL TIPO DSAEK Y DMEK”**

ESTÁ SATISFECHO con la información recibida y ha tenido posibilidad de aclarar todas sus dudas sobre el tema.

CONCEDE SU CONSENTIMIENTO para participar en dicho estudio y **conoce su derecho a revocar dicho consentimiento** en cualquier momento previo a la realización del mismo, sin necesidad de tener que explicar sus causas.

Madrid,.....de.....de 20.....

Fdo:

Fdo:

EL INTERESADO O RESPONSABLE LEGAL

EL MÉDICO INFORMANTE

