



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2019/20

DOCTORANDO: SÁNCHEZ BARAHONA, CRISTINA

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420-CIENCIAS DE LA SALUD
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 05/11/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **MIGUEL ANGESL TEUS GUEZALA // GEMA BOLIVAR DE MIGUEL**.

Sobre el siguiente tema: *ESTUDIO DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS CORNEALES*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 5 de Noviembre de 2019

EL PRESIDENTE

Fdo.: JULIÁN GARGÍA FEIJOÓ

EL SECRETARIO

Fdo.: FRANCISCO J MUÑOZ NEGRETE

EL VOCAL

Fdo.: MARIA ESTHER ARRANZ MÁRQUEZ

Con fecha 25 de noviembre de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: SÁNCHEZ BARAHONA, CRISTINA

La Secretaria de la Comisión Delegada

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
Y TRANSFERENCIA

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 25 de noviembre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **SÁNCHEZ BARAHONA, CRISTINA**, el día 05 de noviembre de 2019, titulada, **ESTUDIO DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS CORNEALES** para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
F. Javier de la Mata de la Mata
Documento fechado y firmado digitalmente

Copia por e-mail a:

Doctorando: SÁNCHEZ BARAHONA, CRISTINA

Secretario del Tribunal: FRANCISCO J MUÑOZ NEGRETE

Directores de Tesis: MIGUEL ANGEL TEUS GUEZALA // GEMA BOLIVAR DE MIGUEL

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ, PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Código Seguro De Verificación:	1Vu0mjJrMPYDfLaIsypG8Q==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/11/2019 12:46:31	
Observaciones		Página	13/15	
Url De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/1Vu0mjJrMPYDfLaIsypG8Q==			



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD de la UAH

**ESTUDIO DE LOS EFECTOS DEL
TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LAS
PROSTAGLANDINAS SOBRE LAS
PROPIEDADES BIOMECÁNICAS
CORNEALES.**

Tesis Doctoral presentada por
Cristina Sánchez Barahona

2019



Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD de la UAH

**ESTUDIO DE LOS EFECTOS DEL
TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LAS
PROSTAGLANDINAS SOBRE LAS
PROPIEDADES BIOMECÁNICAS
CORNEALES.**

Tesis Doctoral presentada por
Cristina Sánchez Barahona

Director: Prof. D. Miguel Ángel Teus Guezala

Codirector: Dra. Gema Bolívar de Miguel

Alcalá de Henares, 2019

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **ESTUDIO DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS CORNEALES**, presentada por Dña. **CRISTINA SÁNCHEZ BARAHONA**, bajo la dirección del Dr. D. Miguel Ángel Teus Guezala y de la Dra. Dña. Gema Bolívar de Miguel, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 20 de mayo de 2019.




Fdo.: Pedro de la Villa Polo

D. MIGUEL ÁNGEL TEUS GUEZALA, Catedrático de Oftalmología de la
Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICA:

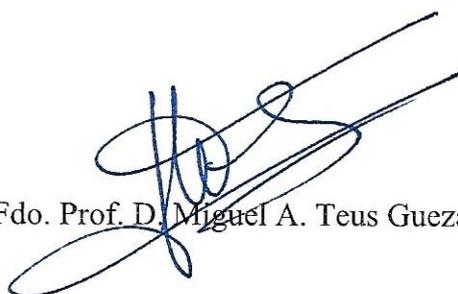
Que Cristina Sánchez Barahona ha realizado bajo su dirección el
trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral titulada:

“ESTUDIO DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON
ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LAS
PROPIEDADES BIOMECÁNICAS CORNEALES”

Revisado su contenido, quedan conformes con su presentación para
ser juzgada.

Y para que así conste se expide el presente certificado en Madrid, a 28 de
Mayo de 2019

Fdo. Prof. D. Miguel A. Teus Guezala



GEMA BOLÍVAR DE MIGUEL, Profesora asociada de la Facultad de Medicina de la
Universidad de Alcalá,

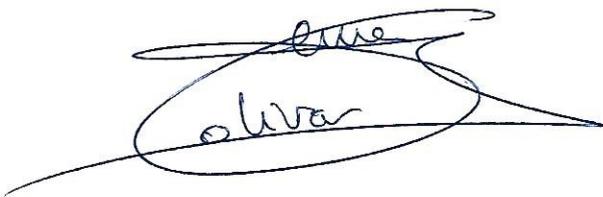
CERTIFICA:

Que Cristina Sánchez Barahona ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral titulada:

“ESTUDIO DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS CORNEALES”

Revisado su contenido, quedan conformes con su presentación para ser juzgada.

Y para que así conste se expide el presente certificado en Madrid, a 28 de Mayo de 2019

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Gema Bolívar de Miguel', written over a large, loopy flourish.

Fdo. Dra. Gema Bolívar de Miguel

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Miguel Ángel Teus. Por brindarme la posibilidad de realizar esta Tesis Doctoral. Por su gran aportación en mi aprendizaje y formación profesional.

A la Doctora Gema Bolívar de Miguel. Por su implicación esta Tesis Doctoral y su dedicación en todos los proyectos emprendidos en común.

A todos mis compañeros de residencia y adjuntos del Hospital Príncipe de Asturias, porque con ellos comencé el camino de esta profesión, cuatro años de incesante aprendizaje profesional y personal.

A todos los compañeros con los que he coincidido en diferentes hospitales y a mis actuales compañeros de trabajo del Hospital de Getafe, porque de todos ellos he aprendido.

A mis padres por inculcarme la importancia del esfuerzo, la dedicación y el amor.

A Kiko, por todos estos años compartidos de comprensión y apoyo incondicional.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La neuropatía óptica glaucomatosa (NOG) es una enfermedad multifactorial y una de las principales causas de disfunción visual y ceguera en el mundo. La evaluación de la presión intraocular (PIO) es esencial en los pacientes glaucomatosos por ser el único factor de riesgo modificable terapéuticamente. Actualmente la tonometría de aplanación Goldmann (TAG) es el “Gold estándar” para la medida de la PIO y la córnea juega un papel importante en la medida de la misma. Varios estudios sugieren que el espesor corneal central (ECC) y las propiedades biomecánicas corneales podrían afectar a la precisión de la TAG. Además, se ha descrito que el tratamiento con análogos de prostaglandinas (PGs), fármacos de primera línea en pacientes glaucomatosos e hipertensos oculares, modifica el ECC y puede inducir cambios histológicos en el colágeno y en la matriz extracelular corneal. El Ocular Response Analyzer (ORA) y el tonómetro Corvis ST son tonómetros de no contacto que proporcionan medidas de la PIO y además permiten evaluar algunas de las propiedades biomecánicas corneales “in vivo”. El objetivo del presente proyecto es evaluar si el tratamiento tópico con PGs en pacientes afectados de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o hipertensión ocular (HTO) produce cambios en las propiedades viscoelásticas de la córnea y si dichos cambios biomecánicos pudieran artefactuar la medida de la PIO con TAG en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio transversal y dos estudios prospectivos (Estudio Prospectivo A y Estudio prospectivo B). Además, se incluyeron tres análisis intermedios.

El estudio transversal incluye un total de 390 pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con PGs, que de forma consecutiva acudieron a la consulta de glaucoma. A todos los pacientes se les realizó además de una Historia Clínica y exploración ocular completa, una TAG, paquimetría ultrasónica, Campo Visual (CV) y ORA.

En el estudio prospectivo A (estudio prospectivo, observacional) 68 ojos de 68 pacientes recién diagnosticados de GPAA o HTO fueron evaluados mediante TAG, paquimetría ultrasónica, CV y ORA, antes y 6 meses después de iniciar tratamiento con PGs.

En el estudio prospectivo B (estudio prospectivo, observacional) se evaluaron las propiedades biomecánicas corneales y la PIO en 67 ojos de 67 pacientes recién diagnosticados de GPAA o HTO mediante TAG, ORA y Corvis ST, realizados antes de iniciar el tratamiento con PGs, a los 3 y a los 6 meses tras iniciar el tratamiento con PGs.

En ambos estudios prospectivos ninguno de los pacientes había recibido previamente tratamiento hipotensor tópico.

RESULTADOS: En el estudio transversal encontramos una fuerte y significativa correlación entre la PIOg (Presión intraocular correlacionada-Goldmann) y la PIO cc (Presión intraocular Corneo-Compensada) ($p=0.0001$, $r^2=0.9$) y una débil correlación de la PIOg con la PIO GAT ($p=0.0001$, $r^2=0.41$) y con la Histéresis Corneal (HC) ($p=0.0006$, $r^2=0.03$).

Respecto a los estudios prospectivos sólo encontramos una correlación estadísticamente significativa de la desviación media (DM) del CV con la HC ($p=0.003$, $r^2=0.16$) y con el ECC ($p=0.03$, $r^2=0.08$) en los pacientes con GPAA. La PIOcc fue significativamente mayor que la PIO GAT en los GPAA ($p=0.002$) mientras que no se encontraron diferencias significativas entre ambos tonómetros en los HTO ($p=0.5$). No encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa en la medida del descenso de PIO tras

tratamiento entre PIO GAT y PIO cc, mientras que el descenso de PIO medido mediante Corvis ST fue estadísticamente diferente ($p=0.0001$). La HC aumentó significativamente ($p=0.0001$), y este incremento se correlacionó significativamente con la HC basal ($p=0.0001$, $r=0.64$, $r^2=0.41$). Además, se identificó una débil pero significativa correlación entre la HC basal y la reducción de la PIO GAT ($r^2=0.06$, $p=0.01$) tras el tratamiento con PGs. Sin embargo, el incremento de la HC no se correlacionó con el descenso de la PIO GAT. Finalmente, encontramos cambios estadísticamente significativos tras 6 meses de tratamiento con PGs en el primer tiempo de aplanación corneal (AT1) ($p=0,03$), en el segundo tiempo de aplanación corneal (AT2) ($p=0,02$), en la máxima deformidad de amplitud (DA) ($p=0,0002$), en la primera velocidad de aplanación corneal (AV1) ($p=0,003$), en la distancia pico de la máxima concavidad (PD) ($p=0,03$), y en el radio de máxima concavidad (CCR) ($p=0,03$), medidos mediante Corvis ST. La magnitud del descenso de PIOcorvis (Δ PIO corvis) se correlacionó de forma significativa con el AT1 ($p=0.001$, $r^2=0.98$), AT2 ($p=0.0001$, $r^2=0.52$) y con la DA ($p=0.001$, $r^2=0.61$).

DISCUSIÓN: Hallamos que la PIOg se correlaciona más con la PIOcc que con la PIO TAG en pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con hipotensores oculares tópicos. Además encontramos que la PIOcc es significativamente mayor que la PIO GAT en pacientes recién diagnosticados de GPAA que no han recibido tratamiento previamente, mientras que no se encontraron diferencias significativas entre ambos tonómetros en los pacientes HTO. Esto sugiere, que la PIOg, medida con ORA, no se puede considerar equivalente a la PIO TAG en estos pacientes. También encontramos una correlación entre la HC y el ECC con el daño en el CV en pacientes recién diagnosticados de GPAA. Así, observamos que el descenso de PIO inducido por el tratamiento con PGs, en pacientes

con GPAA o HTO, es diferente dependiendo del tonómetro usado. Además, se produjo un aumento de la HC tras el tratamiento con PG y este aumento no se correlaciona con el descenso de PIO GAT tras tratamiento con PGs, también los ojos tratados con PGs presentan cambios en varios de los parámetros proporcionados por el Corvis ST, lo que sugiere un efecto directo de las PGs sobre las propiedades viscoelásticas corneales.

CONCLUSIONES:

El estudio de la córnea de pacientes glaucomatosos, mediante Corvis ST y ORA, muestra que el tratamiento con PGs induce cambios en las propiedades biomecánicas corneales. En estos pacientes la PIOg, medida por ORA, no se puede considerar equivalente a la PIO TAG y la medida de descenso de PIO inducido por PGs es diferente dependiendo del tonómetro usado. Además, las PGs producen cambios en la HC y en algunos de los parámetros biomecánicos medidos por Corvis ST que no se correlacionan de forma significativa con el efecto de la bajada de PIO GAT tras 6 meses de tratamiento. Estos cambios sugieren un efecto directo de las PGs independiente del descenso de PIO TAG inducido por ellas.

SUMMARY

BACKGROUND:

Glaucomatous optic neuropathy (GON) is a multifactorial disease and a relevant cause of visual impairment and blindness worldwide. The evaluation of the intraocular pressure (IOP) is essential in glaucoma patients because it is the only risk factor that can be modified. At the current time, Goldmann applanation tonometry (GAT) is considered the gold standard for measuring IOP and the cornea plays an important role in this measurement. Several studies have suggested that corneal central thickness (CCT) and corneal biomechanical properties affect the accuracy of IOP measurement by GAT. It has also been reported that prostaglandin analogues (PGs), first line treatment of glaucoma and ocular hypertension (OHT), changes the CCT and may induce histological change of the corneal collagen and extracellular matrix. The Ocular Response Analyzer (ORA) and the Corvis ST are non-contact tonometers that allow IOP measurements and also provide an evaluation of the “in vivo” corneal biomechanical properties.

The objective of the present study is to evaluate if chronic therapy PGs in primary open angle glaucoma (POAG) and OHT patients induces changes in the viscoelastic corneal properties and if these possible changes in the biomechanical properties induced by PGs therapy may make GAT unreliable in these eyes.

MATERIAL AND METHODS: We included one trasversal study and two prospective studies (Prospective study A and Prospective study B). Also three intermediate analysis were included. The trasversal study included 390 consecutive patients with POAG or OHT with PGs treatment, who attended our outpatient glaucoma clinic. All subject were

evaluated, in addition to a medical history and a complete ocular examination, using GAT, ultrasound pachymeter, Visual Field (VF) and ORA exploration.

In the Prospective study A (a prospective, observational study) 68 eyes who were newly diagnosed with POAG or OHT were evaluated at baseline and after 6 months of treatment with PGs measured by GAT, ultrasound pachymeter, VF and ORA.

In the Prospective study B (a prospective, observational study), we evaluated biomechanical corneal properties and IOP measured by GAT, Corvis ST and ORA in 67 eyes newly diagnosed of POAG or OHT, at baseline and month 3 and 6 from the beginning of PGs treatment. All patients of prospective studies were treatment-naïve.

RESULTS: In the trasversal study we identified a significant and strong correlation between IOPg (Goldmann correlated intraocular pressure) and IOPcc (corneal compensated intraocular pressure) ($p=0.0001$, $r^2=0.9$) and a weaker correlation between IOPg and IOP GAT ($p=0.0001$, $r^2=0.41$) and between PIOg and Corneal Hysteresis (CH) ($p=0.0006$, $r^2=0.03$).

In the prospective studies we only found a statistically significant correlation of the VF mean deviation (MD) with the CH ($p=0.003$, $r^2=0.16$) and the CCT ($p=0.03$, $r^2=0.08$) in POAG patients. The IOPcc was significantly higher than GAT IOP in POAG ($p=0.002$), on the other hand we did not find any significant difference between both tonometers in OHT ($p=0.5$). We did not find any statistically significant difference between drug induced IOP decrease between GAT IOP and IOPcc, however IOP decrease measured by Corvis was significantly different ($p=0.0001$). The CH increased significantly ($p=0.0001$), and this increase was correlated significantly with the basal CH ($p=0.0001$, $r=0.64$, $r^2=0.41$). We identified a weak but significant relationship between the basal CH and the drug-induced reduction of the GAT PIO ($r^2=0.06$, $p=0.01$). Nevertheless, the increase in drug-

induced CH was not correlated with the decrease in the GAT IOP. Finally, we found statistical significant changes after six months of treatment with PGs analogues at first time of corneal applanation (AT1) ($p=0,03$), second time of corneal applanation (AT2) ($p=0,02$), maximum amplitude deformity (DA) ($p=0,0002$), first corneal speed (AV1) ($p=0,003$), peak distance (PD) ($p=0,03$) and maximum radio of concavity (CCR) ($p=0,03$) measured by CST. The amount of the decrease in the IOP corvis (Δ IOP corvis) was correlated significantly with the AT1 ($p=0.001$, $r^2=0.98$), AT2 ($p=0.0001$, $r^2=0.51$) and the DA ($p=0.001$, $r^2=0.62$).

DISCUSSION: We found a stronger correlation between IOPg and IOPcc than between IOPg and IOP GAT in POAG or OHT patients with PGs treatment. In addition, we found that IOPcc was significantly higher than GAT IOP in newly diagnosed untreated POAG while we did not find any significant difference between both tonometers in OHT. These facts suggested that PIOg, measured by ORA, can not be considered equivalent to PIO TAG in this patients. We also found that CH and CCT are associated with the amount of VF damage in newly diagnosed treatment-naïve POAG eyes. We obtain that the IOP decrease induced by PGAs treatment, in patients with POAG or OHT, is different depending on the tonometer used. In addition to this, treatment with PGs increases CH and this increase was not correlated with the drug-induced decrease in the GAT IOP, moreover eyes treated with PGs showed changes en several paramenters measured with Corvis ST, which suggested a direct effect of PGs on the viscoelastic corneal properties.

CONCLUSIONS:

The study of the glaucomatous patients cornea, by means of Corvis ST and ORA, shows that PGs treatment induces changes in biomechanical properties of the cornea. In these

patients the IOPg, measured by ORA, can not be considered equivalent to IOP GAT and the measure of the IOP decrease induced by PGs is different depending on the tonometer used. Furthermore, the PGs produce changes in the CH and in some of the Corvis ST parameters that do not correlate significantly with the effect of the GAT IOP decrease after a 6 months treatment .These facts suggested a direct effect of PGs independent of the amount of the decrease in the GAT IOP induced by the therapy.

ÍNDICES

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
1. Glaucoma	
1.1. Concepto	2
1.2. Epidemiología	2
1.3. Patogenia	
1.3.1. Anatomía del nervio óptico (NO) y vía visual	3
1.3.2. Anatomía de la cabeza del nervio óptico (CNO)	3
1.3.3. Apariencia clínica de la CNO	6
1.3.4. Morfología de la neuropatía óptica glaucomatosa (NOG)	7
1.3.5. Teorías de la lesión glaucomatosa del NO	13
1.4. Clasificación etiológica	15
1.5. Hipertensión ocular (HTO)	
1.5.1. Epidemiología	16
1.5.2. Factores predictivos de conversión de HTO a glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)	17
1.6. Factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma	
1.6.1. Factores demográficos	18
1.6.2. Factores hereditarios y genéticos	19
1.6.3. Presión intraocular (PIO)	19
1.6.4. Espesor corneal central (ECC)	22
1.6.5. Refracción	23
1.6.6. Factores sistémicos	23
1.7. Tratamiento médico hipotensor ocular	
1.7.1. Análogos de las prostaglandinas (PGs)	25
1.7.2. Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos o β bloqueantes	27
1.7.3. Agonistas de los receptores adrenérgicos (no selectivos y agonistas α 2-selectivos)	29
1.7.4. Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)	31
1.7.5. Parasimpaticomiméticos (mióticos) o agonistas colinérgicos	33

1.8. Tratamiento quirúrgico del glaucoma	
1.8.1 Técnicas quirúrgicas que disminuyen la producción de humor acuoso: ciclodestructivas _____	34
1.8.2 Técnicas quirúrgicas que favorecen el drenaje de humor acuoso	
1.8.2.1 Ab externo _____	35
1.8.2.2 Ab interno _____	35
1.9. Tonometría	
1.9.1. Recuerdo histórico _____	36
1.9.2. Medida de la PIO “normal” _____	37
1.9.3. Factores que influyen en la PIO _____	38
1.9.4. Tipos de tonometría	
1.9.4.1. Tonometría de indentación; Tonómetro de Schiøtz (TIS) _____	39
1.9.4.2. Tonometría de Aplanación; Tonometría por aplanación Goldmann (TAG) _____	40
1.9.4.3. Tonometría de contorno dinámico; Pascal (TCD) _____	42
1.9.4.4. Otros tonómetros _____	44
2. La córnea	
2.1. Anatomía corneal _____	45
2.2. Histología corneal	
2.2.1. Epitelio corneal _____	47
2.2.2. Membrana basal _____	47
2.2.3. Capa de Bowman _____	48
2.2.4. Estroma _____	48
2.2.5. Membrana de Descemet _____	50
2.2.6. Endotelio corneal _____	50
2.3. El ECC en población sana y su medida _____	53
2.4. ECC y glaucoma	
2.4.1. El ECC como fuente de error de la TAG _____	54
2.4.2. EL ECC como factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma _____	55
2.4.3. Modificación del ECC por cambios de la PIO _____	55

3. Biomecánica corneal (BMC)	
3.1. Introducción	57
3.2. Definición	57
3.3. Medida de la BMC	
3.3.1. In vitro: módulo de elasticidad de Young	59
3.3.2. In vivo:	
3.3.2.1. Ocular Response Analycer (ORA)	61
3.3.2.2. Tonómetro Corvis (Corvis ST)	65
3.4. BMC y glaucoma	
3.4.1. Introducción	69
3.4.2. BMC y TAG	70
3.4.3. ORA y glaucoma	71
3.4.4. Corvis ST y glaucoma	72
3.4.5. BMC y fármacos antiglaucomatosos	74
3.4.6. BMC, estructura del NO y lámina cribosa (LC)	75
3.4.7. BMC y patología corneal asociada	
3.4.7.1. Introducción	80
3.4.7.2. Queratocono y BMC	81
3.4.7.3. Enfermedades y procedimientos quirúrgicos que cursan con edema corneal y/o cambios en el espesor corneal y BMC	83
3.4.8. BMC, glaucoma y cirugía refractiva láser	85
HIPÓTESIS DE TRABAJO	89
OBJETIVOS	91
MATERIAL Y MÉTODOS	93
1. Población muestral	94
2. Criterios de inclusión	95
3. Criterios de exclusión	96
4. Datos recogidos	97
5. Análisis estadístico	101

6. Diseño de los estudios _____ **101**

6.1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIOg (medida con ORA) con la PIO medida con el TAG (patrón oro) y la PIOcc (medida con ORA) en pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con hipotensores oculares tópicos.

6.2. Estudiar la correlación entre el ECC, la HC y los parámetros medidos con Corvis ST con la cantidad de daño glaucomatoso en el CV de pacientes recién diagnosticados de GPAA que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.

6.3. Estudiar las diferencias en los valores de la PIO medida mediante TAG y ORA (PIOcc) entre los pacientes con GPAA e HTO que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.

6.4. Estudiar las diferencias en los valores de la PIO medida mediante TAG, ORA y Corvis ST tras iniciar tratamiento tópico con análogos de prostaglandinas en pacientes con GPAA o HTO.

6.5. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre la HC en pacientes con GPAA o HTO.

6.6. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre las propiedades biomecánicas corneales medidas con Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO.

RESULTADOS _____ **105**

1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIOg (medida con ORA) con la PIO medida con el TAG (patrón oro) y la PIOcc (medida con ORA) en pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con hipotensores oculares tópicos.

2. Estudiar la correlación entre el ECC, la HC y los parámetros medidos con Corvis ST con la cantidad de daño glaucomatoso en el CV de pacientes recién diagnosticados de GPAA que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.

3. Estudiar las diferencias en los valores de la PIO medida mediante TAG y ORA (PIO cc) entre los pacientes con GPAA e HTO que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.

4. Estudiar las diferencias en los valores de la PIO medida mediante TAG, ORA y Corvis ST tras iniciar tratamiento tópico con análogos de prostaglandinas en

pacientes con GPAA o HTO.

5. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre los valores de PIO medidos mediante TAG, ORA y Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO.
6. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre la HC en pacientes con GPAA o HTO.

DISCUSIÓN _____ **124**

1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIOg (medida con ORA) con la PIO medida con el TAG (patrón oro) y la PIOcc (medida con ORA) en pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con hipotensores oculares tópicos.
2. Estudiar la correlación entre el ECC, la HC y los parámetros medidos con Corvis ST con la cantidad de daño glaucomatoso en el CV de pacientes recién diagnosticados de GPAA que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.
3. Estudiar las diferencias en los valores de la PIO medida mediante TAG y ORA (PIO cc) entre los pacientes con GPAA e HTO que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.
4. Estudiar las diferencias en los valores de la PIO medida mediante TAG, ORA y Corvis ST tras iniciar tratamiento tópico con análogos de prostaglandinas en pacientes con GPAA o HTO.
5. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre la HC en pacientes con GPAA o HTO.
6. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre las propiedades biomecánicas corneales medidas con Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO.

CONCLUSIONES _____ **142**

BIBLIOGRAFÍA _____ **144**

ÍNDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN

Fig 1. Anatomía de la cabeza del NO.

Fig 2. Segmento anterior ocular. Formación y drenaje del humor acuoso

Fig 3. Diagrama de evaluación del descenso tensional.

Fig 4. Tonómetro de Schiøtz.

Fig 5. Tonómetro de aplanación Goldmann.

Fig 6. Tonómetro de contorno dinámico.

Fig 7. Corte histológico de espesor completo de una córnea humana normal. Tinción hematoxilina-eosina.

Fig 8. Orientación preferencial de la fibras de colágeno en el estroma posterior corneal.

Fig 9. Estructura corneal lamelar.

Fig 10. Gráficas estrés-distensión de los materiales elásticos y los materiales viscoelásticos.

Fig 11. Ejemplo de modelo animal. Medición del cambio de ECC ante cambios bruscos de PIO mediante canulación directa de CA.

Fig 12. Gráfica de señal/aplanación del tonómetro ORA.

Fig 13. Tonómetro Corvis ST.

Fig 14. Fotogramas de los 3 tiempos corneales proporcionadas por la cámara Scheimpflug del Corvis ST y hoja de resultados.

Fig 15. LC tras digestión con Tripsina. Imagen microscopía electrónica.

Fig. 16. Imagen LC obtenida con SD-OCT con tecnología EDI.

RESULTADOS

Fig. 17. Diagrama de dispersión para las medidas de PIO GAT Vs. PIOg.

Fig. 18. Diagrama de dispersión para las medidas de PIOg Vs. PIOcc.

Fig. 19. Diagrama de dispersión: Δ PIO GAT 6 meses Vs. Δ DA 6 meses.

Fig. 20. Diagrama de dispersión: Δ PIO GAT 6 meses Vs. Δ AT1 6 meses.

Fig. 21. Diagrama de dispersión: Δ PIO GAT 6 meses Vs. Δ AT2 6 meses.

Fig. 22. Diagrama de dispersión: Δ PIOcc 6 meses Vs. Δ AT1 6 meses.

Fig. 23. Diagrama de dispersión: Δ PIOcc 6 meses Vs. Δ AT2 6 meses.

Fig. 24. Diagrama de dispersión: Δ PIOcc 6 meses Vs. Δ AV1 6 meses.

Fig. 25. Diagrama de dispersión: Δ PIOcc 6 meses Vs. Δ DA 6 meses.

Fig. 26. Diagrama de dispersión: Δ PIOg 6 meses Vs. Δ AT1 6 meses.

Fig. 27. Diagrama de dispersión: Δ PIOg 6 meses Vs. Δ AT2 6 meses.

Fig. 28. Diagrama de dispersión: Δ PIOg 6 meses Vs. Δ DA 6 meses.

Fig. 29. Diagrama de dispersión: Δ PIOcorvis 6 meses Vs. Δ AT1 6 meses.

Fig. 30. Diagrama de dispersión: Δ PIOcorvis 6 meses Vs. Δ AT2 6 meses.

Fig. 31. Diagrama de dispersión: Δ PIOcorvis 6 meses Vs. Δ DA 6 meses.

ÍNDICE DE TABLAS

INTRODUCCIÓN

Tabla 1: Clasificación del glaucoma basada en criterios etiopatogénicos, según las guía de la European Glaucoma Society (EGS).

Tabla 2: Clasificación de las técnicas quirúrgicas del glaucoma.

RESULTADOS

Tabla 3: Estadísticos descriptivos para los parámetros proporcionados por ORA (HC, PIOg, PIOcc y FRC). De cada parámetro se muestra la media, desviación estándar y rango.

Tabla 4: Correlación entre PIOg y resto de parámetros estudiados: PIOcc, PIO TAG, CRF, HC, DM, DSM y ECC. r^2 : coeficiente de correlación de Pearson, definiéndose como correlación débil $r^2 \leq 0,2$; correlación moderada $0,2 < r^2 \leq 0,6$; correlación fuerte $r^2 > 0,6$. $p < 0,05$ estadísticamente significativa.

Tabla 5: Correlación entre HC y resto de parámetros estudiados: PIOcc, PIOg, PIO TAG, CRF, DM, DSM y ECC. r^2 : coeficiente de correlación de Pearson, definiéndose como correlación débil $r^2 \leq 0,2$; correlación moderada $0,2 < r^2 \leq 0,6$; correlación fuerte $r^2 > 0,6$. $p < 0,05$ estadísticamente significativa.

Tabla 6: Estadísticos descriptivos para PIO TAG (en color amarillo), valores proporcionados por ORA (en color verde) y valores proporcionados por Corvis ST (en color azul). De cada parámetro se muestra la media, desviación estándar y rango.

Tabla 7: Tabla comparativa del valor medio de PIO TAG y valor medio de PIOcc entre el grupo de pacientes con GPAA y el grupo de HTO, así como el valor de p.

Tabla 8: Estadísticos descriptivos para PIO TAG, PIOcc y PIOcorvis, medidas en mmHg,

en la exploración basal y a los 3 meses de haber iniciado tratamiento tópico con PGs. De cada parámetro se muestra la media, desviación estándar y rango.

Tabla 9: Diferenciales (Δ) entre las PIO TAG, PIOcc y PIOcorvis basales y las PIO TAG, PIOcc y PIOcorvis a los 3 meses de iniciar tratamiento tópico con PGs y valor de p.

Tabla 10: Estadísticos descriptivos para PIO TAG, HC, FRC, PIOg y PIOcc en la exploración basal y a los 6 meses de haber iniciado tratamiento tópico con PGs. De cada parámetro se muestra la media, desviación estándar y rango.

Tabla 11: Estadísticos descriptivos de los valores proporcionados por Corvis ST: AT1 (primer tiempo de aplanación), AT2 (segundo tiempo de aplanación), AL1 (primera longitud de aplanación), AL2 (segunda longitud de aplanación), AV1 (primera velocidad de aplanación), AV2 (segunda velocidad de aplanación), PIOcorvis, HCT (tiempo de máxima concavidad), DA (máxima amplitud de deformidad), PD (distancia pico de la máxima concavidad), CCR (radio de máxima concavidad). De cada parámetro se muestra la media, desviación estándar y rango.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

NO: Nervio óptico.

CGR: Células ganglionares de la retina.

CV: Campo visual.

PIO: Presión intraocular.

GNT: Glaucoma de tensión normal.

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto.

CNO: Cabeza del nervio óptico.

CFNR: Capa superficial de fibras nerviosas retinianas.

LC: Lámina cribosa.

ANR: Anillo neuroretiniano.

NOG: Neuropatía óptica glaucomatosa.

HP: Hemorragias papilares.

HTO: Hipertensión ocular.

OHTS: Ocular hypertension treatment study.

EPR: Epitelio pigmentario de la retina.

CA: Cámara anterior.

ECC: Espesor corneal central.

EGS: European Glaucoma Society.

IAC: Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

PGs: Análogos de las prostaglandinas.

MPM: Metaloproteasas de la matriz.

BMC: Biomecánica corneal.

HC: Histéresis corneal.

AMPc: Adenosin- monofosfato cíclico.

EPNP: Esclerectomía profunda no perforante.

MIGS: Minimally Invasive Glaucoma Surgery.

TAG: Tonómetro/tonometría de aplanación de Goldmann.

mmHg: Milímetros de mercurio.

TCD: Tonometría de contorno dinámico.

ORA: Analizador de Respuesta Ocular (*Ocular Response Analyzer*).

Corvis ST: Tonómetro Corvis.

QC: Queratocono.

BM: Biomecánica.

PIOg: Presión intraocular correlacionada-Goldmann.

PIOcc: Presión intraocular Compensada-Corneal.

FRC: Factor de resistencia corneal

AT1: Primer tiempo de aplanación.

AT2: Segundo tiempo de aplanación.

AL1: Primera longitud de aplanación.

AL2: Segunda longitud de aplanación.

AV1: Primera velocidad de aplanación.

AV2: Segunda velocidad de aplanación.

HCT: Tiempo de máxima concavidad.

PD: Distancia pico de la máxima concavidad.

CCR: Radio de máxima concavidad.

DA: Máxima deformidad de amplitud.

HRT: Tomografía confocal del nervio óptico.

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica.

QP: Queratoplastia penetrante.

PRK: Querectomía Fotorefractiva.

LASEK: Querectomía subepitelial asistida con láser.

LASIK: Keratomileusis in situ asistida por láser.

SMILE: Extracción del lentículo por pequeña incisión.

AV: Agudeza visual.

INTRODUCCIÓN

1. Glaucoma

1.1. Concepto

El glaucoma es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por un daño del nervio óptico (NO) debido a una apoptosis de las células ganglionares de la retina (CGR) y de sus axones, manifestándose como un aumento de la excavación papilar que funcionalmente se traduce en una pérdida irreversible de campo visual (CV)¹. La presión intraocular (PIO) es un importante factor de riesgo tanto para el desarrollo como para la progresión de la enfermedad² y actualmente es el único factor de riesgo tratable. Sin embargo, el aumento de la PIO no implica necesariamente la existencia de daño glaucomatoso, y al contrario, existe el glaucoma normotensional (GNT), en el que se produce un glaucoma con unas cifras de PIO dentro de los rangos de normalidad¹.

1.2. Epidemiología

El glaucoma es un importante problema de salud, siendo la principal causa de ceguera irreversible en el mundo³, y la segunda causa de ceguera tras las cataratas. Afecta aproximadamente a 60 millones de personas y se estima que en 2020 afectará a 80 millones de personas en el mundo⁴. En Europa la prevalencia del tipo de glaucoma más frecuente, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), en individuos mayores de 40 años se estima en un 2,52%, en un 3,29% en Estados Unidos y en un 4,20% en África^{5,6}. Todos los estudios coinciden en que su incidencia aumenta con la edad, siendo esta uno de los principales marcadores de riesgo. La prevalencia en la población mayor de 70 años se ha estimado en más de un 6% en población blanca, un 16% en población de raza negra y un 3% en población asiática⁷. La mayoría de formas de glaucoma son asintomáticas

hasta que la lesión del NO avanza y se desarrolla la pérdida del CV. En Estados Unidos se calcula que existen 2,4 millones de personas con glaucoma no detectado y no tratado⁸. En España el estudio que se realizó en la población de Segovia estimó una prevalencia de glaucoma de un 2.1% y también se observó que su prevalencia aumentaba con la edad⁹. Además parece que globalmente el glaucoma es más prevalente en mujeres. La alta prevalencia del glaucoma influye en el impacto socioeconómico que tiene dicha enfermedad. En Estados Unidos se estima que el gasto en tratamiento para glaucoma es de 2,9 billones de dólares por cada 2 millones de habitantes¹⁰.

1.3. Patogenia

1.3.1. Anatomía del nervio óptico (NO) y vía visual

El NO o segundo par craneal está constituido por los axones de las CGR. Estos axones se unen en el polo posterior del ojo formando la papila o disco óptico. La papila óptica además de axones contiene glía, un esqueleto de colágeno y vasos sanguíneos. Posteriormente, los axones continúan su trayecto en dirección posterior hacia el quiasma, constituyendo el NO. Una vez decusados los axones provenientes de la retina nasal en el quiasma, el conjunto de axones pasa a denominarse cintilla óptica, y se continúan hasta hacer sinapsis en el cuerpo geniculado lateral del tálamo. Desde el cuerpo geniculado lateral parten los axones que constituyen las radiaciones ópticas, y que van a hacer sinapsis en la corteza visual occipital. La longitud del NO es variable, entre 25 y 55 mm. El NO constituye una prolongación del diencefalo y por ello está recubierto por las envolturas propias del sistema nervioso central, también llamadas meninges¹¹.

1.3.2 Anatomía de la cabeza del nervio óptico (CNO)

La CNO, papila óptica o disco óptico, es la porción intraocular del NO. Es

accesible por oftalmoscopia y en ella es en la que es detectable el daño glaucomatoso.

La CNO se divide en cuatro regiones anatómicas (Fig. 1):

- La capa superficial de fibras nerviosas retinianas (CFNR): está constituida por los axones de las CGR, entre 770.000 y 1.700.000 axones amielínicos¹². Estos están fasciculados por los astrocitos, que separan la CFNR del cuerpo vítreo (membrana limitante interna de Elschnig) y de la arteria y vena central de la retina a nivel de la excavación de la papila (menisco central de Kuhnt). Los axones proceden de toda la retina neurosensorial siguiendo un patrón de distribución radiado característico. Las fibras de la retina nasal se dirigen radialmente hacia la papila óptica. En el lado temporal, la gran inervación de la mácula, crea un fascículo papilomacular que se dirige de forma directa hacia la papila. Las fibras de la región temporal deben arquearse alrededor de este para entrar en la papila óptica superotemporal e inferotemporal, siendo estas las más susceptibles al daño glaucomatoso.
- La región prelaminar: discurre a través del espacio coroideo y está situada entre la CFNR y la lámina cribosa (LC). En esta región los axones están dispuestos en fascículos separados por tabiques de glía.
- La región laminar: en esta región los axones se extienden por la pared del ojo a través de un canal escleral fenestrado, la LC, formada por fascículos de colágeno y láminas de glía. La LC contiene un número variable de poros (en torno a 600), son más grandes superotemporal e inferotemporalmente y poseen un tejido conectivo más lábil. Esto hace que estos cuadrantes sean más susceptibles a los aumentos de la PIO.

- La región retrolaminar: se extiende desde la parte posterior de la LC hasta la entrada de la arteria central de la retina en el NO. En esta región los fascículos de axones se rodean además de astrocitos, de oligodendrocitos, que formarán vainas de mielina constituyendo las meninges (piamadre, aracnoides y duramadre) y, duplicando el grosor del NO.

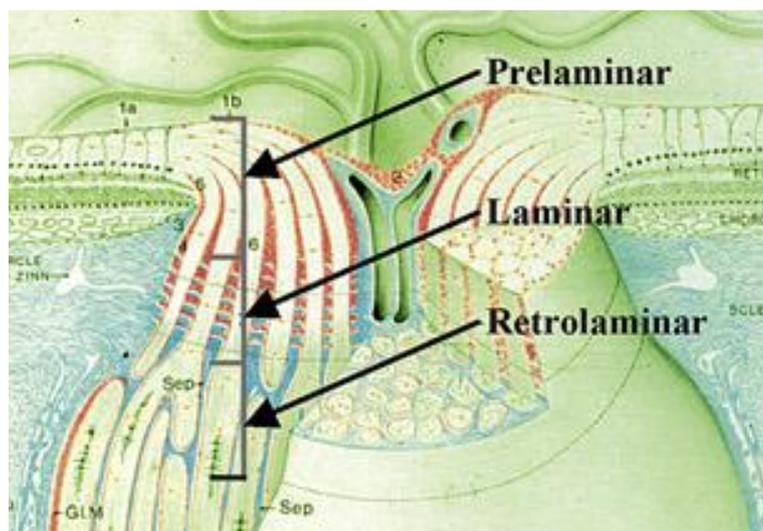


Fig 1. Anatomía de la cabeza del NO. Porciones prelaminar, laminar y retrolaminar. En Burgoyne CF. Exp Eye Res. 2011; 93(2):120-32.

La vascularización del globo ocular y del NO procede de la arteria oftálmica, primera rama de la arteria carótida interna. La arteria oftálmica se divide en dos sistemas arteriales: la arteria central de la retina y el sistema ciliar. La arteria central de la retina se introduce en el NO, para irrigar las capas internas de la retina incluyendo la CFNR. El sistema ciliar se divide en las arterias ciliares anteriores y posteriores. Las arterias ciliares anteriores van a irrigar el segmento anterior del ojo y la superficie ocular. Las posteriores a su vez se dividen en largas y cortas. Las ciliares posteriores largas van a irrigar la porción anterior del globo ocular, anastomosándose con las ciliares anteriores. Las ciliares posteriores cortas van a formar la coriocapilar, y constituyen además un componente fundamental en la irrigación de la CNO.

La irrigación sanguínea de cada una de las regiones de CNO se distribuye de la siguiente forma:

- Irrigación sanguínea de la CFNR: proviene de las ramificaciones de la arteria retiniana central a través de ramificaciones recurrentes de la arteria peripapilar.
- Irrigación sanguínea de la región prelaminar: nace de las arterias de la coroides peripapilar y también en las arteriolas que se ramifican de las arterias ciliares posteriores cortas.
- Irrigación sanguínea de la región laminar: procede principalmente de ramificaciones de las arterias ciliares posteriores cortas. Estos vasos pueden formar una arcada anastomótica de arterias en el tejido de la esclerótica peripapilar, llamada círculo de Zinn-Haller.
- Irrigación sanguínea de la región retrolaminar: depende de ramas del anillo de Zinn-Haller y coroides peripapilar, y de vasos piales procedentes de la arteria central de retina, oftálmica y sus colaterales.

Los vasos de la papila óptica se parecen a los del sistema nervioso central; contiene estrechas uniones, sin aberturas en el endotelio, con abundantes pericitos y autorregulación demostrada.

El retorno venoso depende fundamentalmente de la vena central de la retina, aunque una pequeña parte puede drenar por el sistema coroideo¹¹⁻¹⁵.

1.3.3 Apariencia clínica de la CNO

La CNO suele ser de forma redondeada o ligeramente ovalada y contiene una excavación central y un área de palidez correspondiente a la ausencia parcial o total de axones que permite la visualización de la LC. A través de la excavación entran y salen las estructuras vasculares del sistema central de la retina del globo

ocular. El tamaño de la CNO varía tanto interindividualmente como interracialmente, siendo más pequeño en las personas de raza blanca y mayor en las de raza negra¹⁶. El área del disco está comprendida aproximadamente entre 0,8 y 5 mm². El tamaño está influido por los defectos de refracción coexistentes y la longitud axial¹⁷. Por término medio, las personas con miopía tienen papilas más grandes y excavaciones mayores que los emétopes e hipermétropes y además pueden presentar una morfología diferente¹⁸.

El tejido entre la excavación y el borde papilar se denomina anillo neuroretiniano (ANR). El grosor del ANR es mayor en el cuadrante inferior, seguido del superior, nasal y siendo el temporal el más delgado (*regla ISNT*). El área del ANR se correlaciona con el área del disco de forma proporcional, siendo por tanto mayor el área del ANR de los discos más grandes. El tamaño de la excavación está determinado congénitamente y depende del tamaño papilar. Para un número dado de fibras nerviosas, cuanto mayor sea el área papilar mayor será la excavación.

1.3.4 Morfología de la neuropatía óptica glaucomatosa (NOG)

El glaucoma produce una pérdida progresiva y asimétrica de las CGR, alterando la morfología y produciendo una serie de cambios a nivel de la papila óptica¹⁹ que se pueden dividir en tres categorías: patrones de disco, signos vasculares y cambios peripapilares.

- Patrones de disco: Nicoletta y Drance²⁰ definieron cuatro patrones o tipos papilares diferentes de glaucoma, diferenciados según características morfológicas peculiares de cada patrón. Desde el punto de vista funcional, estos modelos papilares se relacionan con alteraciones específicas del CV. Se ha postulado la hipótesis de que los pacientes con morfologías del disco

óptico similares comparten un mismo mecanismo etiopatogénico que los diferenciaría de otros grupos²¹.

- **Focal:** se caracteriza por la presencia de daño muy localizado en una zona del ANR, suele afectar a la porción inferotemporal, o menos frecuentemente la superotemporal, dando lugar a un aumento vertical u oblicuo de la excavación con preservación del resto del anillo. Suele mostrar en el CV daño profundo, próximo a la fijación, y una relativa preservación del resto del CV²². Afecta a pacientes más jóvenes que otros subtipos de GPAA, con una predominancia por el sexo femenino²¹, asociado con patología vascular y con fenómenos de migraña hasta en un 10% de pacientes²³ y también relacionado con un aumento de la agregación plaquetaria²⁴. Este tipo de patrón suele presentarse en pacientes con GNT.
- **Miópico:** el estudio Blue Mountains²⁵ observó que el riesgo de padecer glaucoma en los miopes es entre 2 y 3 veces superior a los no miopes. Dicho riesgo aumenta en la alta miopía (superior a 8 dioptrías). El ojo miope en ocasiones presenta discos ópticos oblicuos o hipoplásicos. Estas alteraciones papilares junto con la atrofia coriorretiniana peripapilar y coriorretinosis miópica difusa dificultan la valoración de la papila óptica en los pacientes miopes. La excavación propia de las papilas miópicas, que avanza en sentido temporal, inferior, superior y horizontal, puede mostrar diferentes patrones, pero el más típico y a la vez grave es el que se asemeja al focal, con daño central, y que con frecuencia afecta a la fijación. La correlación estructura-función es siempre menos clara en las papilas miópicas. En el glaucoma miópico es frecuente encontrar valores

de PIO dentro de la normalidad, lo que sugiere una mayor susceptibilidad por parte del NO al daño glaucomatoso^{26,27}.

- **Esclerótico senil:** presenta papilas con excavaciones de difícil delimitación con una pérdida difusa de ANR que se observa pálido, una excavación poco profunda, con atrofia beta peri-papilar (descrita en un apartado posterior referente a los cambios peripapilares) completa. Si presentan atrofia papilar total con esclerosis coroidea permite ver los vasos coroideos, este fenómeno, característico del glaucoma esclerótico senil se conoce como teselación. El disco óptico muestra de forma característica un aspecto en “sacabocados” como consecuencia de la afectación difusa. Se cree que el glaucoma esclerótico senil estaría en relación con la isquemia crónica secundaria al aumento crónico de la PIO. Presenta con frecuencia menor alteración funcional de la esperable, dado el aspecto de la papila. La afectación del CV suele mostrar defectos combinados, focales y difusos, poco profundos y con menor afectación del área de fijación. Se ha comunicado que éste es el tipo de daño glaucomatoso con menor riesgo de progresión²⁸.
- **Aumento generalizado de la excavación:** son papilas con un aumento concéntrico de la excavación con una reducción global en los 360 grados del anillo, y suele acompañarse de una PIO muy elevada. Los cambios morfológicos son difíciles de valorar, y por tanto es esencial en su estudio comparar imágenes sucesivas para poder valorarlos. Suele mostrar patrones de pérdida funcional también concéntrica. Los escotomas no se localizan en un único hemi-campo, rebasando el meridiano horizontal, “contrayendo” el campo nasal.

La presentación más frecuente del glaucoma se da en forma de patrones mixtos²⁰, con pérdidas del anillo temporal inferior y también del superior y además la apariencia de la papila en las últimas fases del glaucoma es similar en todos los subtipos²⁹, pero los patrones antes descritos son útiles para perfilar con mayor precisión tanto el diagnóstico como el pronóstico del paciente con glaucoma.

- Signos vasculares:

- **Hemorragias papilares (HP):** la frecuencia de HP en el glaucoma varía entre un 4 y un 80% según estudios³⁰. Se ha descrito una frecuencia de 35.3% en GNT y un 10.3% en los GPAA³¹. En la hipertensión ocular (HTO), el Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) ha comunicado una frecuencia del 4,7%³². Además el OHTS demostró que las HP son detectadas con mayor sensibilidad por las retinografías que por la exploración oftalmoscópica simple. Las HP pueden aparecer en forma de llama, cuando se producen en la superficie del ANR o redondeadas, más pequeñas, cuando se generan en el espesor del ANR. Aunque no son patognomónicas de daño glaucomatoso su presencia es relevante en pacientes con daño glaucomatoso. Por un lado, pueden ser el primer signo de daño glaucomatoso, previo a defectos en la CFNR, muescas y defectos en el CV^{33,34}. Por otro lado, son indicadores activos de riesgo de progresión en el glaucoma, el riesgo de empeoramiento funcional cuando aparece una HP se multiplica por tres. El intervalo de tiempo entre la aparición de una HP y el desarrollo de un cambio en el CV es muy variable, y puede oscilar desde meses hasta años³⁵.

- **Tortuosidad vascular:** puede observarse tortuosidad vascular retiniana en estadios avanzados de daño glaucomatoso. Parecen corresponder a asas dilatadas de vasos colaterales, secundarias a la oclusión crónica de los vasos retinianos³⁶.
- **Localización de los vasos papilares:** la susceptibilidad del ANR al daño glaucomatoso depende en parte de la distancia de salida de los vasos papilares a través de la LC. A mayor distancia de salida del tronco vascular retiniano central, más marcada será la pérdida de anillo en el cuadrante correspondiente³⁷. La atrofia peripapilar se relaciona de la misma manera con la distancia de salida de los vasos papilares. A mayor distancia de los vasos con el ANR, mayor grado de atrofia peripapilar asociada en comparación con ojos normales³⁸.
- Cambios peripapilares:
 - **Defectos en la CFNR:** la CFNR se visualiza como una imagen estriada, ligeramente brillante, que parece irradiar desde la papila tanto en sentido superior como inferior, hacia la retina temporal. En sujetos normales, las fibras temporales inferiores son más visibles que las superiores, éstas que las nasales superiores y, por último, las nasales inferiores. Las fibras temporales-maculares son las más delgadas y, por tanto, las menos visibles. Una violación de esta regla puede servir también como guía para detectar pérdidas. La visibilidad de la CFNR disminuye con la edad, debido a la pérdida fisiológica de axones (entre 4.000 y 5.000 por año)³⁹. Los defectos en la CFNR no son patognomónicos de glaucoma, se pueden observar en oclusiones venosas, retinopatía diabética o enfermedad desmielinizante. La pérdida en la CFNR puede ser difusa o localizada. El

daño difuso se caracteriza por una disminución generalizada del brillo propio de las fibras. Se puede detectar mediante retinografías anéritas. Los defectos difusos más frecuentes en los pacientes con glaucoma que en los HTO y en estos que en los pacientes normales⁴⁰. La pérdida focal de CFNR es visible en el fondo de ojo como una sombra arqueada que debe partir de la papila y aumentar su amplitud a medida que se aleja de ella, alcanzando una anchura siempre superior a la de un vaso sanguíneo grueso. En el glaucoma, los defectos focales son detectados con mayor frecuencia en el sector temporal inferior. En conjunto, aproximadamente un 20-30% de los ojos examinados en relación a un diagnóstico de glaucoma muestran defectos de CFNR⁴¹. Frecuentemente aparecen después de HP, se correlacionan fuertemente con cambios en el CV y su utilidad es fundamentalmente en el diagnóstico precoz del glaucoma⁴².

- **Atrofia peripapilar:** se diferencian dos tipos de atrofia peripapilar mediante oftalmoscopia: la atrofia beta o central y, la atrofia alfa o periférica. La atrofia peripapilar alfa o periférica, es una zona hiperpigmentada que puede representar una mal posición del pliegue embrionario con una doble capa e irregularidad del epitelio pigmentario de la retina (EPR). El límite externo es la retina adyacente y el interno el tejido escleral papilar y los vasos esclerales. La atrofia peripapilar beta o central es debida a la atrofia del EPR y la coriocapilar. La atrofia del EPR produce una pérdida de fotorreceptores secundaria. Se localiza adyacente a la papila óptica y, se puede diferenciar por su aspecto blanquecino por la visualización de la esclera subyacente. Si la zona beta rodea totalmente la papila, se denomina halo glaucomatoso. Cuando coexiste la zona alfa

suele ser externa a la beta. La traducción funcional de la atrofia peripapilar son escotomas, relativos en la atrofia alfa y, absolutos en la atrofia beta⁴³. El tamaño, forma y frecuencia de ambas zonas es similar en ojos normales y en ojos con atrofia óptica no glaucomatosa⁴⁴. La ausencia de atrofia peripapilar puede asociarse con un menor riesgo de daño glaucomatoso en pacientes con HTO^{45, 46}.

1.3.5. Teorías de la lesión glaucomatosa del NO

La NOG es la condición *sine qua non* para todas las formas de glaucoma. A nivel histológico, la excavación glaucomatosa precoz consiste en una pérdida de los axones de las CGR, vasos sanguíneos y células gliales. La apoptosis o muerte celular programada sin inflamación, es el principal mecanismo de muerte de las CGR⁴⁷.

La PIO elevada juega un papel muy importante en la NOG, de hecho es el principal factor de riesgo del glaucoma. El mecanismo exacto por el cual este aumento de la PIO conduce a la pérdida de CGR es desconocido. Además, existen casos de NOG que ocurren con PIO en el rango estadístico normal, denominado GNT⁴⁸. Aunque generalmente se considera un continuo del GPAA⁴⁹, existen evidencias de las diferencias entre ambos tipos de glaucoma^{50,51}. Así, los pacientes con GNT presentan una mayor incidencia de HP, el defecto de la CFNR se produce de forma más temprana y los defectos detectados en el CV son diferentes a los presentados en pacientes con GPAA⁵², afectando con más frecuencia a la fijación. Se cree que en estos pacientes los factores de riesgo y mecanismos de acción independientes de la PIO pueden presentar una mayor influencia.

Aunque la PIO elevada desempeña un papel muy importante en la aparición de la NOG, está claro que no es el único, de hecho existen varios ensayos clínicos que han mostrado una progresión del daño glaucomatoso (4,5 - 45%) a pesar de haberse conseguido un descenso de la PIO⁵³. Por lo que está claro que otros factores contribuyen a la mayor susceptibilidad a la lesión glaucomatosa en ciertos individuos.

Clásicamente se han planteado principalmente dos teorías para explicar la instauración de la NOG: las teorías mecánica e isquémica⁵⁴.

- La teoría mecánica: resalta la importancia de la compresión directa de las fibras axonales y las estructuras de sostén del NO anterior, con distorsión de las placas de la LC e interrupción del flujo axoplásmico, con la consiguiente muerte de las CGR.
- La teoría isquémica: se centra en el posible desarrollo de isquemia intraneuronal que reduce la perfusión del NO. Esta hipoperfusión podría deberse al efecto de la PIO sobre el aporte sanguíneo del NO o a procesos intrínsecos del mismo. Las alteraciones de la autorregulación vascular pueden contribuir a la hipoperfusión y dañar así el NO.

Sin embargo, probablemente los glaucomas representen un grupo heterogéneo de enfermedades y la muerte de CGR sea mediada por la conjunción de varios factores. De hecho, actualmente prosiguen las investigaciones para examinar el posible papel en la NOG de procesos como la exotoxicidad⁵⁵, la privación de neurotrofinas y la autoinmunidad⁵⁶.

1.4. Clasificación etiológica

Existen distintas clasificaciones del glaucoma en función del criterio utilizado. Los glaucomas se pueden clasificar según sus características anatómicas, gonioscópicas, bioquímicas, moleculares y genéticas. Sin embargo, la clasificación que diferencia los glaucomas en “primarios” y “secundarios” sigue siendo muy utilizada. Esta clasificación es arbitraria ya que todos los glaucomas se deben a una anomalía bien congénita o adquirida. Por definición los glaucomas “primarios” no se asocian a enfermedades oculares o sistémicas conocidas. Este tipo de glaucomas suelen afectar a ambos ojos y tienen un componente genético importante. Por el contrario, los glaucomas “secundarios” se asocian a trastornos oculares o sistémicos que dificultan el drenaje del humor acuoso. Las enfermedades que causan glaucoma secundario suelen ser asimétricas o unilaterales y tiene un componente fundamental congénito o adquirido. El mayor conocimiento actual de la patología glaucomatosa, permite hacer una clasificación etiológica (Tabla 1), que si bien es más compleja y todavía incompleta, permite un mejor diagnóstico, tratamiento y manejo de los glaucomas.

<p>Formas congénitas primarias</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma congénito primario/ Glaucoma infantil primario • Glaucoma asociado con anomalías congénitas (Síndrome de Sturge-Weber, Aniridia, Neurofibromatosis, Síndrome de Marfan, Microcórnea, Microesferofaquia...)
<p>Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma primario juvenil • GPAA de presión alta • GPAA de presión normal • Sospecha de GPAA • Hipertensión ocular
<p>Glaucoma secundario de ángulo abierto (GSAA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • GSAA causado por alteraciones oftalmológicas: <ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma pseudoexfoliativo - Glaucoma pigmentario

	<ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma inducido por el cristalino (Glaucoma facolítico, Glaucoma por partículas cristalinas, Glaucoma facoanafiláctico) - Glaucoma uveítico - Glaucoma por tumores oculares - Glaucoma asociado a desprendimiento de retina - Glaucoma por trauma ocular • GSAA iatrogénico <ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma cortisónico - Glaucoma tras cirugía ocular y láser • GSAA por causas extraoculares <ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma por aumento de la presión venosa episcleral
Glaucoma por cierre angular primario	<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma por cierre angular agudo • Glaucoma por cierre angular intermitente • Glaucoma por cierre angular crónico
Glaucoma por cierre angular secundario	<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma por cierre angular secundario por bloqueo pupilar • Glaucoma por cierre angular secundario por mecanismos de “tracción” anterior, sin bloqueo pupilar • Glaucoma por cierre angular secundario por mecanismos de “empuje” posterior, sin bloqueo pupilar

Tabla 1: Clasificación del glaucoma basada en criterios etiopatogénicos, según la guía de la European Glaucoma Society (EGS).

1.5. Hipertensión ocular (HTO)

Se define HTO como aquella situación clínica en la que los valores de PIO son mayores que el límite alto de la normalidad (≥ 21 mmHg) sin ninguna evidencia de lesión glaucomatosa, tanto funcional como estructural.

1.5.1. Epidemiología

Se estima que la prevalencia de la enfermedad entre un 4,5 y un 9,4%⁵⁷. La prevalencia de la HTO varía entre diferentes grupos étnicos. El *Barbados Eye Study* encontró una prevalencia del 12,6% en la población Afro-Caribeña⁵⁸. En

contraste con la menor prevalencia hallada en Japón⁵⁹ e India⁶⁰, con una prevalencia del 0,9% y 1,1%, respectivamente. La prevalencia de la HTO aumenta con la edad.

1.5.2. Factores predictivos de conversión de HTO a GPAA

Entre los 5 y 15 años de evolución, un 1% anual de HTO desarrollarán un GPAA.

El OHTS proporcionó datos evaluables sobre la progresión de HTO a Glaucoma⁶¹.

Los principales factores predictivos de progresión a glaucoma descritos por el OHTS se describen a continuación:

- Espesor Corneal Central (ECC): los pacientes con un ECC igual o inferior a 555 micras tienen un riesgo de progresión a glaucoma multiplicado por tres en comparación con pacientes con un ECC mayor a 588 micras.
- PIO: existe un riesgo relativo de 1,1 por cada aumento de 1 mmHg de la PIO basal (≥ 24 mmHg).
- Edad: a mayor edad existe un mayor riesgo de conversión a glaucoma.
- CV: un aumento de la desviación estándar patrón en la perimetría automática de Humphrey aumentan el riesgo de desarrollar daño glaucomatoso.
- NO: aumento de la relación excavación / papila vertical, de manera que a mayor excavación/papila vertical, mayor riesgo de conversión a glaucoma.
- Coexistencia de alteraciones oculares o sistémicas: algunas alteraciones oculares o sistémicas, como pueden ser la diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo, enfermedad cardiovascular, miopía, migraña o vasoespasmos, pueden aumentar el riesgo de conversión a glaucoma.

Estos factores predictivos son importantes para adoptar una actitud terapéutica o expectante en pacientes afectados de HTO. Generalmente, el tratamiento de HTO

es considerado teniendo en cuenta factores de riesgo de progresión a glaucoma, la edad y el estado de salud general del paciente, así como las preferencias del mismo⁶².

1.6. Factores de riesgo para el desarrollo del glaucoma

Debido a la gran prevalencia de la enfermedad como ya ha sido comentado previamente, a la ausencia de sintomatología hasta estadios muy avanzados y a la irreversibilidad de los cambios que se producen en el glaucoma, es importante conocer los principales factores de riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad con el fin de poder elaborar estrategias para la detección del glaucoma en la población, siendo los que se enumeran a continuación los principales factores de riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad:

1.6.1. Factores demográficos

- Raza: el GPAA es más prevalente en la raza negra⁵. Además presentan HTO y glaucoma a edades más tempranas, tienen una progresión más rápida y con mayor riesgo de ceguera por glaucoma que otras razas como la caucásica^{63,64}.
- Edad: la edad avanzada aumenta el riesgo de GPAA. En el *Baltimore eye survey*⁶⁵, la prevalencia de glaucoma entre la población blanca fue 3,5 veces más alta en los individuos de 70 - 80 años que en los de 40 - 50 años. Para la raza negra el aumento de riesgo fue de 7,4 veces.
- Sexo: debido a la existencia de resultados contradictorios en diversos estudios no se ha relacionado el sexo como factor de riesgo para el GPAA⁵⁴. En los estudios de *Framingham*⁶⁶ y de *Barbados*⁵⁸, los varones tuvieron una tasa mayor de GPAA, mientras que en los de *Suecia*, *Santa Lucía* y *Blue Montains*

informaron una frecuencia mayor en mujeres. En los estudios de *Gales* y *Melbourne* no se hallaron diferencias estadísticas.

1.6.2. Factores hereditarios y genéticos

Kass y Becker fueron de los primeros en observar una fuerte correlación entre la historia familiar y el glaucoma⁶⁷. Casi el 50 % de los pacientes con GPAA y el 43% de los HTO tienen antecedentes familiares de glaucoma⁶⁸. En algunos tipos de glaucoma se han identificado genes asociados con estas patologías⁶⁹, es el caso de los genes GLC3A, GLC3B y el GLC3, cartografiados en pacientes con glaucoma congénito, el gen de PITX2 asociado a la anomalía de Rieger o anomalías en el gen GLC1A productor de la proteína TIGR (también llamada miocilina) identificado no sólo en familias con glaucoma juvenil sino también hasta en un 3% de pacientes afectados de GPAA. Actualmente se han cartografiado diversos genes de GPAA y se sigue investigando la existencia de otros genes implicados en el GPAA. Pero, aunque los defectos genéticos mayores podrían causar glaucoma en individuos concretos, se desconoce la proporción de pacientes con uno o varios genes mayores entre toda la población glaucomatosa. Esto se debe probablemente a la naturaleza compleja del glaucoma y a las complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales.

1.6.3. Presión intraocular (PIO)

La elevación de la PIO se considera un factor de riesgo muy importante para la aparición de la lesión glaucomatosa del NO y aunque como se ha descrito hay otros factores que influyen en la susceptibilidad individual a la lesión glaucomatosa, la PIO es el único sobre el que se puede actuar de forma eficaz

actualmente. La PIO media es de aproximadamente 16 mm Hg con una desviación estándar de 3 mmHg. Sin embargo, la PIO sigue una distribución no gaussiana con una desviación hacia las presiones más altas. El valor de 21 mmHg se ha usado tradicionalmente para separar las presiones normales de las elevadas. Sin embargo, se trata de un valor estadístico ya que hay ojos que sufren lesión del NO por debajo de este valor y ojos que toleran una PIO más elevada sin presentar daño glaucomatoso⁷⁰.

La proporción entre la producción y eliminación del humor acuoso determina la PIO, por lo que para el estudio y tratamiento del glaucoma es esencial el conocimiento de la dinámica del humor acuoso:

- **Formación del humor acuoso:** es un proceso biológico sujeto a ritmos circadianos. Cada uno de los aproximadamente 80 procesos ciliares contiene un gran número de capilares que proceden principalmente de ramas del círculo arterial mayor del iris. Las superficies apicales epiteliales de la capa más externa pigmentada y la interna no pigmentada se sitúan enfrentadas y constan de uniones estrechas intercelulares, que son un componente importante de la barrera hematoacuosa. Las células epiteliales no pigmentadas más internas que protruyen hacia la cámara posterior, representan el sitio real de producción del humor acuoso¹⁵. El humor acuoso se produce por tres mecanismos básicos: transporte activo, ultrafiltración y difusión. La tasa normal de producción del humor acuoso es de 2µl/min aproximadamente. Esta producción disminuye con la edad y durante el sueño^{71,72}. El humor acuoso tiene un exceso de iones de hidrógeno y cloro, un exceso de ascorbato y un déficit de bicarbonato en relación al plasma. Además se caracteriza por carecer prácticamente de proteínas, lo que permite su transparencia óptica y refleja la integridad de la

barrera hematoacuosa.

Tras su formación el humor acuoso circula por la cámara posterior para luego pasar a la cámara anterior (CA) a través de la pupila (Fig 2).

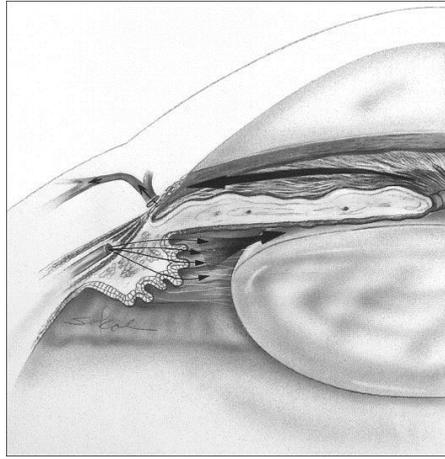


Fig 2. Segmento anterior ocular. Formación del humor acuoso en el epitelio ciliar y drenaje a través de la malla trabecular. (Robert L Stamper, Marc F Lieberman, Michael V Drake. Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. 8th Edition: Elsevier; 2009).

- **Drenaje de humor acuoso**

El drenaje del humor acuoso tiene lugar mediante dos mecanismos principales: el drenaje trabecular (vía convencional) y el drenaje uveoescleral (vía no convencional).

- Drenaje trabecular (Convencional):

Aproximadamente el 90% del humor acuoso sale a través del complejo retículo trabecular-canal de Schlemm-sistema venoso¹⁵. El retículo o malla, es una estructura que se sitúa dentro del surco escleral, una depresión de la esclera en la periferia de la CA. La malla se divide clásicamente en tres partes: uveal, corneoescleral y yuxtacanalicular. La porción yuxtacanalicular se considera el principal lugar de resistencia al drenaje, está adyacente y forma la pared interna del canal de Schlemm⁷³.

El humor acuoso pasa a través y entre las células endoteliales que tapizan la pared interna del canal de Schlemm. Un complejo sistema de vasos conecta el canal de Schlemm con las venas episclerales que seguidamente drenan a las venas ciliares anteriores y oftálmica superior que desembocan en el seno cavernoso⁷⁴. La malla trabecular es la localización del drenaje dependiente de presión, esta funciona como una válvula unidireccional que permite que el humor acuoso salga del ojo. Cuando la PIO está baja, la malla trabecular puede colapsarse o puede refluir sangre hacia el canal de Schlemm.

- Drenaje uveoescleral (No convencional):

En el ojo normal, cualquier drenaje extracanalicular se denomina drenaje uveoescleral, que también se conoce como drenaje independiente de presión. En él intervienen diversos mecanismos, destacando el paso del humor acuoso desde la CA hacia el músculo ciliar y luego a los espacios supraciliar y supracoroideo. Se estima que el drenaje a través de esta vía supone el 5-15% de la salida normal del humor acuoso⁵⁴. Aumenta por la cicloplejia farmacológica, los agentes adrenérgicos y análogos de prostaglandinas y en casos de ciclodiálisis.

1.6.4. Espesor corneal central (ECC)

Se considera que el ECC es un parámetro constante en el individuo sano⁷⁵, y se cree que es heredado de forma autosómica dominante. Desde el OHTS⁶¹ la medida del ECC ha adquirido una gran importancia en el glaucoma. Dicho estudio fue el primero en el que se comprobó que el ECC es un factor de riesgo para la progresión de HTO a GPAA. Además, la EGS (*European Glaucoma Society*)

encontró que el ECC es un factor de riesgo de progresión de glaucoma independiente de la PIO. Así, la importancia del ECC en los pacientes glaucomatosos no se debe únicamente a que, como es bien conocido, actúa como una fuente de error para la tonometría de aplanación, si no que una paquimetría fina es un factor de riesgo en sí mismo^{76,77}.

Por otro lado, se ha demostrado que algunos fármacos hipotensores oculares, como los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)⁷⁸ y los análogos de las prostaglandinas F2alfa (PGs) modifican el ECC^{79,80}. Estas últimas posiblemente debido a las alteraciones en la composición del colágeno que producen en las estructuras del segmento anterior ocular, a semejanza del cambio a nivel bioquímico ya demostrado en otras estructuras de segmento anterior⁸¹.

1.6.5. Refracción

Existe una asociación entre el defecto refractivo, fundamentalmente miópico, de manera que hay una mayor prevalencia de glaucoma en pacientes miopes^{25,82}. Esta asociación se ha relacionado con la mayor longitud axial de los ojos miopes que se podría asociar a un aumento proporcional de la fuerza sobre la esclera y, por tanto, sobre la LC, lo que podría explicar el daño axonal⁸³.

1.6.6. Factores sistémicos

Existe controversia sobre si determinados factores sistémicos como la diabetes mellitus⁸⁴, la hipertensión arterial y las vasculopatías ateroscleróticas e isquémicas, suponen un mayor riesgo de padecer glaucoma.

1.7. Tratamiento médico hipotensor ocular

El objetivo del tratamiento del glaucoma es mantener la calidad de vida del paciente, estrechamente relacionada con la función visual, con un coste aceptable⁸⁵. Actualmente, la PIO es el único factor de riesgo de glaucoma modificable y existe evidencia^{2,86,87} de que el descenso de la PIO es capaz de enlentecer o frenar la progresión de pérdida de función visual. Así, la única opción efectiva en el momento actual para preservar la función visual, y por tanto primera línea de tratamiento, es hacer descender la PIO mediante medicación ocular hipotensora o mediante cirugía si es necesario.

Debe emplearse el régimen de tratamiento que consiga este objetivo con el mínimo riesgo, los menores efectos adversos y el menor trastorno para la vida del paciente⁵⁴.

La presión objetivo o diana es un concepto útil para el manejo práctico de los pacientes glaucomatosos. Podría definirse como el nivel de PIO más alto por debajo de cual se evitaría un aumento del daño glaucomatoso o que disminuyera la progresión de la enfermedad al mínimo. Este nivel varía según los pacientes y ojos, incluso en un mismo individuo⁸⁸. La PIO diana depende de la PIO basal, el estadio del glaucoma, el riesgo de lesión, el ritmo de progresión del daño glaucomatoso, la edad del paciente, la expectativa de vida y la presencia de otros factores de riesgo asociados^{88,89} (Fig 3).

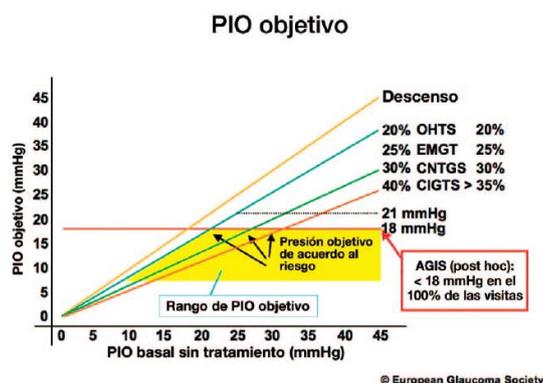


Fig 3. Diagrama de evaluación del descenso tensional deseado. La presión objetivo suele situarse dentro del área sombreada. (Terminología y pautas para el glaucoma. 3ª edición. EGS)

Actualmente para el tratamiento tópico del glaucoma existen 5 familias distintas de fármacos según su estructura química y su acción farmacológica:

- 1.7.1.** Análogos de las prostaglandinas (PGs)
- 1.7.2.** Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos o β bloqueantes
- 1.7.3.** Agonistas de los receptores adrenérgicos (no selectivos y agonistas $\alpha 2$ -selectivos)
- 1.7.4.** Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)
- 1.7.5.** Parasimpaticomiméticos (mióticos) o agonistas colinérgicos

Estos medicamentos hipotensores pueden descender la PIO de dos formas: disminuyendo la producción de humor acuoso (ej. β -bloqueantes, $\alpha 2$ agonistas e IAC) o aumentando el flujo de salida del mismo (ej. análogos de prostaglandinas y mióticos), ya sea a través de la vía convencional o la vía uveoescleral.

A la hora de seleccionar el tratamiento farmacológico del glaucoma, es importante no sólo conocer el objetivo de la terapia, sino también el mecanismo de acción, los posibles efectos adversos y las contraindicaciones de cada uno de los medicamentos.

1.7.1. Análogos de las prostaglandinas (PGs)

Los PGs fueron autorizados para el tratamiento del glaucoma en EE.UU. en 1996. Han sido aprobados desde hace varios años como tratamiento de primera elección debido principalmente a que son los agentes tópicos más efectivos para la disminución de la PIO⁹⁰⁻⁹², aunque este descenso puede estar influenciado por distintas características del paciente, como por ejemplo la longitud axial del globo ocular⁹³, o por haber sido tratado el paciente previamente con trabeculoplastia láser⁹⁴. Además, las PGs presentan la necesidad de un menor número de

instilaciones y la ausencia de efectos sistémicos secundarios relevantes⁸⁵. Sin embargo, los PGs sí presentan diversos efectos secundarios a nivel ocular, entre ellos cambios en la coloración iridiana, hasta en un 70% de los casos tratados⁹⁵, sobre todo en iris con coloraciones mixtas y en los pacientes de mayor edad⁹⁶, así mismo se observan cambios en la histología iridiana de los ojos tratados con estas sustancias, como un aumento del número de melanocitos con inclusiones nucleares, de gránulos de melanina en las paredes vasculares y de melanocitos y gránulos libres en el estroma⁹⁷, y también cambios a nivel de las pestañas y en la pigmentación periocular.

Su mecanismo de acción consiste principalmente en un aumento de la salida de humor acuoso a través de la vía uveoescleral⁹⁸, esto lo hacen por un aumento de la expresión de las metaloproteinasas 1, 3 y 9, una fragmentación del colágeno I y III, y una disminución de la densidad y la ramificación del colágeno IV y la laminina, y disminuyendo la densidad del colágeno tipo III⁹⁹, todos ellos distribuidos en diversos tejidos oculares. Así se ha observado que, tras el tratamiento con PGs, se producen cambios a nivel del estroma corneal por aumento de la densidad queratocitaria y esto puede ser debido a un cambio en la matriz extracelular¹⁰⁰ y un descenso de la densidad del colágeno corneal¹⁰¹. En este sentido, se ha descrito un descenso del ECC en ojos tratados con PGs^{79,80,102}, la causa de este fenómeno es desconocida, aunque la hipótesis más probable es que sea consecuencia de una remodelación del colágeno corneal debido a un aumento de la síntesis de metaloproteasas de la matriz (MPM) en la córnea. De hecho, se ha demostrado que el tratamiento con PGs induce una remodelación de la matriz extracelular en otras partes del segmento anterior del ojo por activación de los receptores FP por las PGs¹⁰³⁻¹⁰⁶. Cabe la posibilidad de que estos cambios

a nivel corneal puedan afectar a las características biomecánicas corneales (BMC). En este sentido, Agarwal¹⁰⁷ y col. han descrito una menor histéresis corneal (HC) en ojos tratados con PGs. También se ha observado en un modelo animal¹⁰⁸, que el tratamiento con estos fármacos cambia la compresibilidad corneal ante incrementos agudos de la PIO, no observándose este cambio en la compresibilidad corneal con el tratamiento con β bloqueante, utilizando el mismo modelo animal¹⁰⁹.

Actualmente existen cinco derivados de las PGs disponibles en España para su uso clínico: el latanoprost (Xalatan® 0,005%, de Pfizer, Monoprost® 0,005% de Thea), el travoprost (Travatan® 0.004%, de Novartis Europharm), el bimatoprost (Lumigan® 0.01% de Allergan) y el tafluprost (Saflutan®, de Santen).

Todos ellos tienen estructuras moleculares similares, siendo el latanoprost, travoprost y el tafluprost derivados de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y prodrogas isopropil ésteres, que necesitan ser hidrolizadas para dar lugar al metabolito activo¹¹⁰. Sin embargo, el bimatoprost se ha definido como una prostamida^{111,112} y existen algunas evidencias experimentales que sugieren que las prostamidas pueden actuar como ligandos endógenos de sus propios receptores: receptores de prostamidas¹¹¹⁻¹¹³. Aunque su efecto hipotensor ocular depende de la existencia del receptor FP, ya que no se ha demostrado la existencia de actividad prostamida en ausencia de actividad del receptor FP^{111,114-116}.

1.7.2 Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos o β bloqueantes

La primera vez que se observó que los β -bloqueantes disminuían la PIO en humanos fue en 1967 cuando Phillips y col.¹¹⁷ describieron el efecto hipotensivo del propanolol intravenoso. El maleato de timolol, fármaco más usado de este

grupo, fue aprobado para el tratamiento del GPAA por la Food and Drug Administration (FDA) en 1978.

Los β -bloqueantes pueden producir efectos adversos tanto a nivel sistémico como ocular. A nivel sistémico los más destacados son el broncoespasmo^{117,118}, la bradicardia, un aumento de bloqueos cardiacos, la disminución de la presión sanguínea^{119, 120} y el enmascaramiento de signos y síntomas de hipoglucemias en pacientes diabéticos. Otros efectos adversos menos frecuentes son la letargia, cambios de humor, depresión, síncope^{121, 122}, impotencia o disminución de la libido¹²³.

En cuanto a nivel ocular estos fármacos son bastante bien tolerados aunque se han descritos alteraciones visuales, irritación ocular e hiperemia¹²⁴, y más concretamente sobre la córnea se ha visto que producen anestesia corneal¹²⁵ y queratitis punctata.

Los β -bloqueantes tópicos reducen la PIO porque inhiben la producción de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) en el epitelio ciliar, disminuyendo así la secreción de humor acuoso en un 20-50%, con la consiguiente disminución de PIO en un 20-30%. Su efecto comienza una hora después de su instilación y puede mantenerse hasta cuatro semanas después de su suspensión.

El efecto hipotensor de los β -bloqueantes parece estar mediado en gran parte por el receptor β_2 y se ha visto que son menos efectivos durante el sueño, probablemente porque la producción del humor acuoso cae durante este al disminuir el tono adrenérgico^{126, 127}.

Los agentes tópicos comercializados actualmente en España son: timolol maleato, metipranolol, carteolol y betaxolol. Excepto el betaxolol (que es antagonista β_1 selectivo) todos ellos son antagonistas no selectivos de los receptores β_1 y β_2 . La

actividad mediada por los receptores β_1 es principalmente cardiaca, mientras que la mediada por los receptores β_2 es principalmente pulmonar, de manera que la utilización de betaxolol es más segura que la del resto de β -bloqueantes en pacientes con patología pulmonar.

En lo referente a su uso combinado con otros fármacos se ha observado que presentan un efecto aditivo al ser usados con mióticos, agonistas adrenérgicos, IAC, tanto tópicos como sistémicos, y con PGs^{128,129}. Actualmente existen en el mercado combinaciones fijas de β -bloqueantes (maleato de timolol), con IAC, prostaglandinas y agonistas α_2 adrenérgicos.

1.7.3 Agonistas de los receptores adrenérgicos (no selectivos y agonistas α_2 -selectivos)

Los agonistas adrenérgicos o simpaticomiméticos no selectivos, como la epinefrina, fueron el pilar del tratamiento del glaucoma hasta la popularización de los antagonistas β -adrenérgicos a finales de la década de los setenta. Aunque son fármacos eficaces conllevan efectos sistémicos y oculares, que combinado a una escasa capacidad para sumar su efecto a los antagonistas beta adrenérgicos, provocó su pérdida de popularidad. El desarrollo de los agonistas α_2 -selectivos, que incluyen la clonidina y sus dos derivados: apraclonidina y brimonidina, han corregido parte de los problemas ocasionados por este tipo de fármacos.

La apraclonidina y la brimodinina son los α -agonistas más utilizados para el tratamiento del glaucoma. Se dispone de ellos desde 1988 y 1991 respectivamente. Su actividad sobre los receptores α_2 produce en primer lugar la disminución de la PIO por una disminución de la producción de humor acuoso y hoy en día continúa en estudio la existencia de un posible efecto neuroprotector. La brimonidina es

más selectiva para el receptor α_2 que la apraclonidina en modelos animales¹³⁰, aunque en humanos la selectividad ha resultado similar¹³¹.

La apraclonidina es un potente hipotensor que no se usa en el tratamiento crónico del glaucoma por presentar dos limitaciones fundamentales: una alta incidencia de reacciones alérgicas locales con el uso prolongado y su pérdida de eficacia con el tiempo (taquifilaxia)¹³². Actualmente mantiene un papel importante en el tratamiento de los picos tensionales que suceden tras la mayoría de tratamientos con láser del segmento anterior¹³³. Además la apraclonidina produce dilatación pupilar y vasoconstricción, no presentando este efecto la brimonidina debido a su mayor selectividad. Los agonistas α_2 al estimular los receptores α inhiben la adenil-ciclasa y reducen el AMPc intracelular, esto conlleva a una disminución de la producción de humor acuoso por parte del epitelio ciliar. Además de la disminución en la producción de humor acuoso la brimonidina también puede aumentar el drenaje uveoescleral. Una posible causa es el aumento local de la producción y liberación de prostaglandinas endógenas por parte de la brimonidina¹³⁴.

El pico de disminución de la PIO ocurre a las 2 horas de su administración y se encuentra en torno a un 26%, aunque la disminución posterior (a las 12 horas de la instilación) es sólo de un 14-15%¹³⁵.

Los efectos adversos a nivel sistémico de la brimonidina se deben a su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, e incluyen hipotensión leve, astenia y letargia, todos ellos leves¹¹. No se debe usar en niños porque debido a la inmadurez de su barrera hematoencefálica presentan un mayor riesgo de somnolencia, hipotensión, convulsiones y apnea por la penetración en el sistema nervioso central¹³⁶. También se deben usar con precaución en pacientes que estén

recibiendo tratamiento con depresores del sistema nervioso central, como los inhibidores de la monoamino oxidasa y los antidepresivos tricíclicos.

Los efectos adversos locales más frecuentes son alergia e hipersensibilidad tardía tras meses de tratamiento (con la brimonidina hasta un 15% y con la aproclonidina hasta un 36%) y dermatitis de contacto periocular. Además algunos autores han asociado la administración tópica de brimonidina con un aumento en la tasa de desplazamientos del lentículo corneal en pacientes que se someten a una intervención de LASIK^{137, 138}.

1.7.4 Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC)

Estos fármacos se desarrollaron inicialmente como agentes hipotensores sistémicos. Poco después de su introducción en 1954¹³⁹, Becker observó que la acetazolamida producía una disminución de la PIO. Los IAC orales (acetazolamida) han ostentado un papel principal en el tratamiento del glaucoma hasta hace algunos años. Sin embargo, debido al gran número de efectos adversos a nivel sistémico ha sido desplazada por las formas de administración tópica, la dorzolamida (1995) y la brinzolamida (1998).

Estos fármacos disminuyen la producción de humor acuoso en el cuerpo ciliar a través de la inhibición de la anhidrasa carbónica. Esta enzima se localiza en todo el organismo y existe en tanta cantidad en el cuerpo ciliar que debe inhibirse el 99% de la anhidrasa carbónica existente en este sector para obtener una disminución de la producción de humor acuoso. La anhidrasa carbónica del cuerpo ciliar cataliza la conversión reversible de carbono y bicarbonato. La formación de bicarbonato está ligada a la secreción de sodio. En el ojo, el bicarbonato pasa a la cámara posterior junto a iones de sodio. Este movimiento arrastra grandes

cantidades de fluido con ellos, produciéndose así el humor acuoso. Los IAC producen, mediante la inhibición de la enzima AC-II, una disminución del acúmulo de bicarbonato en la cámara posterior, junto a una disminución de la entrada de sodio y de fluido, que da lugar al descenso de la PIO. La acidosis sistémica resultante del tratamiento con IAC orales puede también contribuir a la disminución de la PIO.

Los IAC orales tienen un efecto máximo a las 2 horas de su administración.

En humanos la dorzolamida al 2% produce un pico de descenso de la PIO del 17% al 29%¹⁴⁰ y se ha visto que también es efectivo su uso como terapia combinada.

La brinzolamida es el otro IAC tópico usado clínicamente, y existen estudios que han demostrado una eficacia similar a la dorzolamida^{141,142}. La diferencia más notable, con la dorzolamida es que al tener un pH menos ácido que esta es mejor tolerada¹⁴³.

Los efectos adversos sistémicos de los IAC orales son parestesias, disfunción auditiva, tinnitus, pérdida de apetito, alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, diarrea, disminución de la libido, litiasis renal y discrasias sanguíneas. Son posibles la acidosis metabólica y el desequilibrio electrolítico. También puede ocurrir cualquier reacción adversa de los derivados de las sulfamidas: anafilaxia, fiebre, eritema multiforme, síndrome de Stevens- Johnson, depresión de la médula ósea, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia y agranulocitosis⁸⁵. El único efecto secundario a nivel ocular de los IAC orales es la miopía transitoria.

Los IAC orales son hipotensores oculares muy eficaces, pero el gran número de efectos adversos sistémicos asociados hace que su uso generalizado para el tratamiento del glaucoma no sea recomendable, especialmente en ancianos que lo

toleran mal. Los IAC tópicos son casi tan eficaces como la forma oral, pero con muy pocos efectos secundarios. Aunque con la forma tópica puede aparecer cualquier efecto secundario de los IAC orales, ello es mucho menos probable. Algunos de los efectos secundarios a nivel ocular de los IAC tópicos son la queratitis punctata o una reacción alérgica local¹¹ y en pacientes con bajo recuento de células endoteliales existe un aumento en el riesgo de edema corneal⁸⁵.

El uso asociado de IAC orales y tópicos no es aditivo ni recomendable, por lo que no se utilizan ambas formas conjuntamente.

1.7.5 Parasimpaticomiméticos (mióticos) o agonistas colinérgicos

Los agonistas colinérgicos son los fármacos más antiguos empleados en el tratamiento médico del glaucoma. La utilización de la pilocarpina (parasimpaticomiméticos de acción directa) se remonta a 1870. Los agonistas colinérgicos provocan la contracción de la musculatura longitudinal del cuerpo ciliar, anclado al espolón escleral. La fuerza sobre dicho espolón provoca la apertura del trabécula y aumenta el drenaje convencional del humor acuoso. El músculo circular del cuerpo ciliar también se contrae en respuesta a los agonistas colinérgicos provocando la acomodación y el esfínter pupilar se contrae provocando miosis¹²⁷.

Los efectos secundarios sistémicos de la pilocarpina son infrecuentes. El motivo principal de su decreciente uso reside en sus efectos secundarios oculares: miosis, pseudomiopía, cefalea frontal, espasmo ciliar, aumento del bloqueo pupilar, desprendimiento de retina⁵⁴.

1.8. Tratamiento quirúrgico del glaucoma

Al igual que en la farmacología del glaucoma, las técnicas quirúrgicas se dividen en aquellas que producen una disminución de la producción del humor acuoso (ciclodestructivas) y en aquellas que favorecen el drenaje de dicho humor acuoso, como se explica más detalladamente a continuación:

1.8.1 Técnicas quirúrgicas que disminuyen la producción de humor acuoso: ciclodestructivas

Las técnicas ciclodestructivas se han empleado tradicionalmente para tratar glaucomas refractarios o de difícil control. Dentro de las técnicas ciclodestructivas existen diversos tipos, así la ciclocriodestrucción prácticamente se ha abandonado por el potencial inflamatorio y las complicaciones postoperatorias, para ser sustituida por la ciclofotocoagulación transescleral que, siendo menos agresiva, tampoco está exenta de complicaciones¹⁴⁴ como la hipotonía, la ptisis bulbi o la pérdida de la AV. Existe la posibilidad de tratar individualmente cada proceso ciliar, mediante la endociclofocoagulación (Endo Optiks Inc., NJ, EE.UU.), por lo que ha disminuido de manera significativa las complicaciones postoperatorias¹⁴⁵, de forma parecida a como ocurre con la ciclofotocoagulación asistida con gonioprisma¹⁴⁶. La incorporación de los ultrasonidos para la ciclodestrucción ha venido de la mano del UC3 (EyeTechCare, France), una técnica que realiza un tratamiento de ciclocoagulación circular. Sin embargo, todos estos métodos ciclodestructivos no son selectivos del órgano a tratar y tienen una relación dosis-efecto impredecible, por lo que están reservados para el tratamiento del glaucoma refractario.

1.8.2 Técnicas quirúrgicas que favorecen el drenaje de humor acuoso

La mayor parte de las técnicas quirúrgicas buscan facilitar el drenaje del humor acuoso y se dividen en Ab-externo y Ab-interno.

- Ab-externo:

Las técnicas *ab-externo* realizan un abordaje conjuntival y escleral, hasta llegar al limbo. Allí se debe decidir la vía de drenaje que se desea utilizar:

- **Vía subconjuntival:**

- Trabeculectomía
- Esclerectomía Profunda No Perforante (EPNP)
- Dispositivos de drenaje

El funcionamiento de esta cirugía va a depender sobre todo de la creación de una ampolla de filtración.

- **Vía trabecular:**

- Viscocanalostomía
- Canaloplastia iTrack® (Ellex, Adelaide, Australia), Glaucolight® (DORC Int., Países Bajos) y el *Stegmann®CanalExpander*.

Son técnicas que intentan reestablecer la vía de drenaje natural del ojo evitando la creación de una ampolla de filtración, y por tanto, las complicaciones asociadas a la misma.

- **Vía supracoroidea:**

- El Solx®Gold Shunt (SOLX Inc., MA, EE.UU), ya en desuso.
- Variantes de la EPNP

- Ab interno:

Incluye el grupo de las *Minimally Invasive Glaucoma Surgery* (MIGS)¹⁴⁷. Son técnicas en las que se emplea un abordaje *ab-interno*, entrando por córnea clara,

ayudados o no de una lente gonioscópica, en las que se suele colocar un dispositivo biocompatible en el ángulo camerular. Son mínimamente agresivas para las estructuras oculares, por lo que la recuperación visual es rápida y sin presentar complicaciones graves. La mayoría están ideadas para asociarlas a cirugía de cataratas. Los dispositivos conectan la CA con la zona de drenaje, que podrá ser trabecular, supracoroidea o subconjuntival (Tabla 2). Los pacientes con cataratas que presentan un glaucoma leve-moderado o que esté controlado con medicación, podrían beneficiarse de estas técnicas MIGS.

Clasificación de las técnicas quirúrgicas del glaucoma			
Favorecen el drenaje	Ciclodestructoras	Ab-externo	Ciclocrioablación TSCPC UC3® ECP GADC
		Ab-interno	Trabeculectomía
		Ab-externo	Vía subconjuntival EPNP Ex-PRESS® DDG
		Vía trabecular	Viscocallostomía Canaloplastia iTrack® Glaucolight® Expansor trabecular de Stegmann®
		BAGS	EPNP implante supracliliar ●Técnica Dr. Muñoz ●Espolonectomía
		Vía supracoroidea	XEN®
		BAGS	MIDI-Arrow®
		Ab-interno	Vía subconjuntival
		MIGS	Vía trabecular
			iStent® Hydrus® Trabectome® ELT® CyPass® iStent Supra®
		Vía supracoroidea	

Tabla 2: Vila-Arteaga J, Vila-Mascarell E. Classifying glaucoma surgical techniques. Arch Soc Esp Oftalmol. 2014; 89(8):301–302.

1.9 Tonometría

1.9.1 Recuerdo histórico

La primera referencia histórica de la medida de la PIO se remonta al siglo X, al cirujano árabe At-Tabari que determinaba la presión elevada del ojo palpando sobre el párpado superior cerrado. Los primeros tonómetros mecánicos aparecen

a finales de 1800. En 1860, Donders fue el primero en diseñar un tonómetro que estimaba la PIO. Este tonómetro se apoyaba sobre la esclera produciendo una indentación en su curvatura, midiendo la relación de esta indentación sobre el plano de la superficie de referencia. El modelo de Albretch von Graefe de Berlin (1863) era mucho más aparatoso y se apoyaba sobre la frente del paciente, para luego indentar la esclera. El tonómetro de Lazerat (1880) fue el primero en considerar la presión aplicando una indentación directamente sobre la córnea. Hjalmar Schiøtz fue el diseñador del primer tonómetro (1905) realmente útil en la clínica oftalmológica diaria. En 1954 Hans Goldmann diseña el tonómetro de aplanación de Goldmann (TAG), que es el “Gold estándar” de medida en la actualidad.

1.9.2 Medida de la PIO “normal”

A pesar de que existen, como se ha comentado anteriormente, muchos otros factores de riesgo para el desarrollo y progresión del glaucoma, la PIO sigue siendo un importante factor de riesgo y el único sobre el que podemos actuar actualmente mediante terapia médica y/o quirúrgica. De ahí la importancia de su medida precisa. El “Gold estándar” actual de tonometría es la TAG.

La PIO normal se podría definir como aquella bien tolerada por el NO y que no produce daño del mismo. Pero debido a que el daño del NO se puede producir con distintos valores de PIO, no es posible asignarle un valor numérico exacto al valor de PIO normal. Por todo ello se ha visto la necesidad de un análisis estadístico para determinar la distribución de la PIO en la población general y que cifras son las que condicionan un mayor riesgo de desarrollo de daño glaucomatoso. Desde el estudio de Leydhecker¹⁴⁸ en 1958, que midió la PIO a 10.000 sujetos normales,

mediante un tonómetro de Schiotz, consideramos que la PIO estadísticamente normal varía de 9 a 21 mmHg (media: 15.50 ± 2.57 mmHg).

La distribución de la PIO en la población normal se comporta como una campana de Gauss asimétrica, desplazada levemente hacia los valores más elevados. En las edades medias la asimetría de la distribución es aún mayor. Más de un 3% de la población de sujetos sanos presentan una PIO superior a 21 mmHg, sin apreciarse ningún tipo de lesión glaucomatosa, sabiendo además que existe un subtipo de glaucoma caracterizado por tener la PIO dentro de rangos estadísticamente normales (GNT).

1.9.3 Factores que influyen en la PIO:

- Genética: probablemente a través de una herencia poligénica y multifactorial^{149,150}. También tienen cifras más altas de PIO los familiares de pacientes con glaucoma¹⁵¹.
- Sexo: después de la menopausia, la media de la PIO es levemente mayor en las mujeres¹⁵².
- Edad: como ya se ha comentado en general la PIO aumenta con la edad.
- Raza: se han descrito valores de PIO más altos en personas de raza negra, así como en personas nacidas en África y Asia respecto a las nacidas en Europa o América¹⁵³.
- Error refractivo: se ha descrito en distintos estudios una relación positiva tanto con el grado de miopía como con la longitud axial^{154,155}.
- Variación diurna: la PIO varía a lo largo del día. Estas variaciones son aproximadamente entre 3-6 mmHg, existiendo generalmente un pico máximo por la mañana¹⁵⁶. En los pacientes con glaucoma esta variación es mayor que en la población normal.

- Variación postural: existen variaciones según la postura, con cambios entre 0,3-6 mmHg al pasar de sentado a supino. Se ha publicado que los picos de PIO durante el sueño pueden ser debidos a la posición de la cabeza y el cuerpo durante este. El aumento nocturno de la PIO asociado a una disminución de la presión arterial conduce a una menor presión de perfusión ocular que puede aumentar el riesgo de progresión glaucomatosa¹⁵⁷.
- Otros: ejercicio físico, parpadeo y movimientos oculares, hipertensión arterial, obesidad, factores ambientales, tóxicos y fármacos se han encontrado en algunos estudios relacionados con cambios en la PIO. Sin embargo, esta asociación no está totalmente determinada¹⁵⁸.

1.9.4 Tipos de tonometría

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

1.9.4.1 Tonometría de indentación: tonómetro Schiotz

El tonómetro tiene una base que se apoya sobre la superficie de la córnea con el paciente en decúbito supino. La base tiene un orificio central por el cual pasa un vástago que indenta la córnea. Según el grado de indentación producido, el vástago desplaza una aguja que marca un valor en una escala (Fig. 4). El vástago lleva incorporado una pesa de 5,5 g, y se le pueden sumar otras pesas hasta 7,5g, 10g y 15g. Cuando el vástago del tonómetro indenta la

córnea, aumenta artificialmente la PIO en reposo (P_0) a un nuevo valor (P_t). El Tonómetro mide P_t y por lo tanto se debe convertir el resultado a P_0 en función de una escala determinada para cada peso.

La tonometría de indentación está afectada por variaciones en la rigidez ocular, por ejemplo, en pacientes miopes, que se ha demostrado que presentan una menor rigidez ocular¹⁵⁹.



Fig 4. Tonómetro de Schiøtz

1.9.4.2 Tonometría de aplanación: tonómetro de aplanación Goldmann (TAG)

En la actualidad el “Gold-standard” para la medida de la PIO sigue siendo la TAG (Fig. 5). Esta tonometría se basa en el principio de Imbert-Fick¹⁶⁰, según el cual la fuerza necesaria para aplanar una esfera es igual a la presión existente dentro de la misma multiplicada por el área aplanada. Para que este principio se cumpla la esfera debe ser seca, perfectamente flexible, infinitamente delgada y esférica, pero el globo ocular no cumple estas características ideales. En 1954 Goldmann y Schmidt desarrollaron un tonómetro en el que la superficie corneal de aplanación fuera de 3.06mm de diámetro, dicha área de aplanación está dentro del rango en el cuál la rigidez

de la córnea es contrarrestada por la atracción capilar creada por la película lagrimal entre el tonómetro y la córnea. También asumieron que, en ausencia de patología corneal, el ECC medio era de 520 μm , aunque los propios autores reconocieron que la exactitud de sus medidas podría modificarse si el ECC se desviaba de esta cifra, de hecho hoy en día sabemos que el valor medio del ECC en la población puede presentar un amplio rango¹⁶¹.

La punta del tonómetro es un biprisma de plástico con el que se aplanan la córnea en zona de 3,06 mm de diámetro. Cada prisma de la punta, al recibir la luz, transforma el círculo de aplanamiento en dos semicírculos. Estos dos semicírculos se superponen cuando ajustamos la rueda con la escala del tonómetro y determinados la PIO multiplicando por diez la lectura de dicha escala para expresar la PIO en milímetros de mercurio (mmHg). La TAG se puede ver afectada por la altura del menisco lagrimal, una diferencia en el tamaño de ambos semicírculos, el ECC y las propiedades BMC. Se profundizará más en estos dos últimos aspectos en apartados sucesivos.



Fig 5. Tonómetro de aplanación Goldmann (TAG)

- **Otros tonómetros de aplanación:**

- Tonómetro de Perkins: la única diferencia con el TAG, es que no se coloca en la lámpara de hendidura, por lo que permite la toma de PIO en pacientes encamados¹⁶².
- Tono-PenXL: mide la fuerza necesaria para mantener aplanada la córnea mediante un émbolo nivelado con una funda, de forma que, teóricamente, la influencia de la rigidez ocular es transmitida a la funda, y por lo tanto el émbolo solo mide la PIO. La medición se realiza de forma electrónica. Este instrumento tiene un software que selecciona las medidas aceptables y rechaza las dudosas. No precisa anestesia. Es útil en pacientes que no pueden colocarse en la lámpara de hendidura, en niños y en pacientes con patologías corneales.
- Pneumotonómetro: dispone de un sensor que mide la presión de un chorro de aire transfiriendo la influencia de la fuerza requerida para doblar la córnea a una boquilla cubierta con una membrana de silastic. Se ha descrito en algunos artículos una mayor dependencia del ECC que la TAG¹⁶³.
- Autotonómetro de aplanación Ocutón: es un método de autotonometría de aplanación que requiere anestesia tópica. Los pacientes pueden aprender esta técnica, lo que proporciona datos de la curva diurna de la PIO.

1.9.4.3 Tonometría de contorno dinámico (TCD): tonómetro Pascal.

La TDC de Pascal (Fig. 6) fue desarrollada en 2004. Es un tonómetro de tercera generación, digital y de contacto. Su diseño surge con la idea de conseguir una medida de la PIO que no se viese afectada por las propiedades

físicas de la córnea, como sucede con la TAG. Se basa en la propiedad de que la córnea mantiene su forma siempre que las presiones a ambos lados de todo el ojo sean iguales. La TCD consiste en un método de medida continua transcorneal de la PIO, en el que se usa un cono de contacto de 7 mm de diámetro con una concavidad que simula la curvatura anterior de la córnea. En la pieza de medida se encuentra dispuesto un sensor piezorresistivo de presión en estado sólido. Apretando la pieza sobre el área corneal central medimos PIO directamente en la superficie externa de la córnea, porque cuando los contornos, corneal y del cono de medida coinciden, las presiones en los dos lados son teóricamente iguales¹⁶⁴.

Se toman 100 medidas de PIO por segundo y se promedian sobre las fluctuaciones del pulso ocular, calculando las diferencias de rango de PIO durante el ciclo cardiaco. Durante el proceso de medición un sonido variable emitido por el dispositivo avisa al médico sobre la calidad de las medidas que está obteniendo. La PIO medida por la TCD se define como la PIO diastólica media durante el periodo de tiempo en el que el tonómetro está en contacto con la córnea.

La TCD también calcula otros dos valores: Quality (Q), que nos determina la calidad de la medida realizada y la amplitud de pulso ocular (OPA: Ocular Pulse Amplitude).

Las fuentes de error de la TCD están menos estudiadas que con los otros tipos de tonómetros. En la mayoría de estudios, la TDC es menos dependiente de la paquimetría que la TAG¹⁶⁵ y sobreestima la PIO en comparación con la TAG. Como se basa en el enfrentamiento de contornos, es de esperar una menor influencia por las propiedades BMC¹⁶⁶.



Fig 6. Tonómetro de contorno dinámico (TCD)

1.9.4.4 Otros tonómetros:

- **Tonometría de rebote:** tonómetro Icare.

El sistema principal consiste en el conjunto de dos vástagos coaxiales que soportan y proyectan un pequeño tubo magnetizado contra la córnea y detectan la deceleración del mismo causada por el tejido corneal. Un imán móvil induce el cambio de voltaje en los dos extremos generando un campo magnético de un voltaje predeterminado, que es detectado por el sensor del tonómetro. La inversa de la velocidad de frenado del vástago parece correlacionarse bien con la PIO.

- **Tonometría de aire:** este tipo de tonómetro de no contacto deforma el ápex corneal por medio de un chorro de aire. Su tiempo de exposición es de entre 1 y 3 msg, 0,002 de la duración del ciclo cardiaco aproximadamente. El hecho de que la tonometría de aire cuantifique la PIO durante un breve periodo de tiempo hace que no sea fiable cuando existen fluctuaciones pulsátiles considerables en la PIO¹¹.
- **El Proview**¹⁶⁷ (basado en la percepción de fosfenos) y **el Diaton** (basado en la indentación) son autotonómetros transpalpebrales. Los resultados de

los estudios realizados no apoyan su utilización¹⁶⁸ debido a que la correlación de ambos dispositivos con la TAG es baja.

Actualmente, como ya se ha descrito, el "Gold-standard" para la medida de la PIO sigue siendo la TAG. Debido a que su medida se puede ver artefactuada por parámetros como el ECC y las propiedades BMC, en los últimos años se han desarrollado tonómetros que intentan realizar medidas que sean independientes del ECC además de proporcionar medidas de parámetros relacionados con las propiedades BMC. Entre ellos está el Ocular Response Analyzer (ORA) y el tonómetro Corvis (Corvis ST), que serán descritos en detalle posteriormente.

2 La córnea

2.1 Anatomía corneal

La córnea es un tejido transparente que se continúa con la esclera y la conjuntiva. Su superficie más anterior se encuentra cubierta por la película lagrimal y expuesta al ambiente externo, mientras que la superficie posterior se encuentra bañada directamente por el humor acuoso. La zona que existe de transición entre la córnea, la esclera y la conjuntiva es el denominado limbo, que es una zona ricamente vascularizada y que contiene una reserva de células pluripotenciales, encargadas de la repoblación del epitelio corneal.

La configuración externa de la córnea es elíptica, presentando un diámetro horizontal (promedio de 11.7mm para hombres y 10.7mm para mujeres) mayor que el diámetro vertical (promedio de 10.6mm para hombres y 9.6mm para mujeres)¹⁶⁹. La superficie anterior de la córnea humana presenta un radio de curvatura medio de 7,8mm y es algo más aplanada que la superficie posterior cuyo radio de curvatura es de 6,5mm y con una

configuración algo más curva¹⁷⁰. Esta diferencia entre las curvaturas anterior y posterior hace que la córnea sea más fina a nivel central (0,52mm) que en la periferia (0.70mm)¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Además la córnea posee una forma prolata debido a que en la superficie anterior, la parte central es más curva que la periférica.

La interfase entre la película lagrimal y el aire representa el mayor elemento refractivo del ojo¹⁷². El poder óptico del ojo deriva principalmente de la curvatura de la superficie anterior de la córnea que contribuye a la convergencia de la imagen en la retina con una potencia de aproximadamente 48 dioptrías positivas, lo que corresponde a casi las tres cuartas partes del poder refractivo total del sistema óptico ocular. Por su parte la superficie posterior de la córnea añade poder negativo, de manera que el poder refractivo total de una córnea normal es de 43 dioptrías aproximadamente^{170,172}.

Debido a la diferencia de curvatura existente entre la esclera que es más plana al poseer un radio de curvatura promedio de 11.5mm y la córnea, cuyo radio de curvatura es de 7.8mm en promedio, ésta última protruye levemente más allá de los límites de la esclera¹⁷². En esta zona de transición entre la superficie corneal y escleral se forma un surco superficial que delimita la región denominada limbo.

2.2 Histología corneal

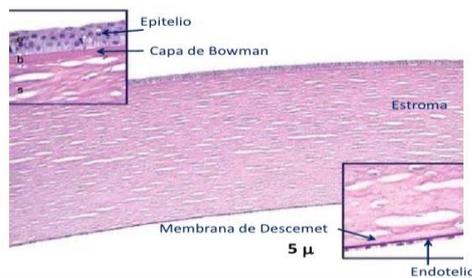


Fig 7. Corte histológico de espesor completo de una córnea humana normal. Tinción hematoxilina-eosina.

La córnea consta de las siguientes capas:

2.2.1 Epitelio corneal:

El epitelio es poliestratificado (5-7 capas en función de la localización), escamoso y no queratinizado con un espesor de 50-60 μm . Desde el interior al exterior sus capas son:

- Capa única de células columnares basales que se sitúan sobre la membrana basal, que se unen a ella mediante desmosomas, uniones estrechas (*tight junctions*) y uniones comunicantes (*gap junctions*).
- Dos o tres filas de células intermedias o alares
- Dos capas de células de superficie escamosa: superficie con micropliegues y microvellosidades que facilitan la adsorción de mucina.

El epitelio, cumple una doble función, por un lado forma una barrera entre el medioambiente y el estroma corneal y por otro lado forma una superficie refractiva lisa en la córnea gracias a su interacción con la película lagrimal.

El epitelio corneal se mantiene por un balance entre el proceso de proliferación de las células limbares, la migración y proliferación de las células basales y la eliminación de las células superficiales. Este concepto fue denominado por Thoft la hipótesis X, Y, Z [X (proliferación de células basales epiteliales) + Y (proliferación de células limbares y migración centripeta) = Z (pérdida de las células epiteliales superficiales)]¹⁷³.

2.2.2 Membrana basal:

Las células del epitelio descasan sobre una membrana o lámina basal que es producida por las propias células epiteliales y tiene un grosor aproximado de 75 a 100nm¹⁷⁴. Está compuesta por colágeno tipo IV, aunque este es un tema controvertido, laminina, heparina, el proteoglicano perlecano, fibronectina y

fibrina.

2.2.3 Capa de Bowman:

Es una zona acelular y avascular situada debajo de la membrana basal del epitelio. Su grosor es de 8 a 12 μ m, siendo ligeramente más gruesa en la periferia¹⁷⁴. Está compuesta por colágeno tipo I y colágeno tipo III, V y VI¹⁷⁵. En la zona posterior de la capa de Bowman hay fibras de colágeno del estroma que se continúan con dicha capa, de tal forma que la capa de Bowman no se puede separar del estroma como una sábana, como se puede hacer con la Descemet.

Es una capa resistente al traumatismo, ofreciendo defensa frente a la invasión corneal de microorganismos y crecimientos tumorales.

2.2.4 Estroma:

Las características estructurales y ópticas de la córnea son determinadas sobre todo por la estructura y composición del estroma corneal. Constituye alrededor del 90% del grosor de la córnea. Se compone principalmente de agua (78% aproximadamente) y fibras de colágeno tipo I (68% aproximadamente), orientadas de forma regular, pero también por cantidades menores de colágeno tipo III, V y VI¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. El espacio interfibrilar contiene proteoglicanos y es relativamente pobre en células, que se denominan queratocitos.

En la córnea humana el colágeno está poco ordenado en la capa de Bowman mientras que presenta una estructura altamente organizada a nivel del estroma. Aunque el índice refractivo de las fibras de colágeno (1.47) es distinto al de la matriz extrafibrilar (1.35), el tamaño tan uniforme de las mismas (25 \pm 2 DS nm) y de los espacios interfibrilares (40 \pm 5 DS nm), junto a la direccionalidad predominantemente paralela de dichas fibras (Fig. 8), da como resultado un conjunto de fibras altamente organizado como una celosía, que permite la

transparencia de la córnea debido al fenómeno de la interferencia destructiva¹⁷⁹.

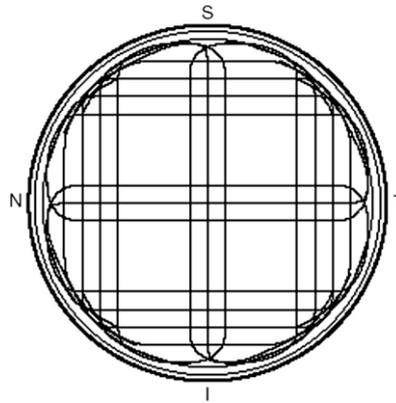


Fig 8. Orientación preferencial de la fibras de colágeno en el estroma posterior corneal. (En Kotecha A. Survey of Ophthalmology 52:S109-S114, 2007).

El colágeno es un material viscoelástico y por lo tanto tiene propiedades de elasticidad y de viscosidad. Las fibras de colágeno se encuentran embebidas entre proteoglicanos, este es el componente fundamental del material extrafibrilar y están formados por una proteína central a la que se une covalentemente un polisacárido que es el glicosaminoglicano. La función primaria de los proteoglicanos es proporcionar volumen tisular, mantener el orden espacial de las fibras de colágeno y resistir las fuerzas compresivas (Fig. 9).

Los queratocitos son células con actividad fagocítica que derivan de la cresta neural y funcionan como fibroblastos modificados activados formando y manteniendo la matriz extracelular.

El agua, el colágeno, los proteoglicanos y los queratocitos trabajan juntos para establecer y mantener la córnea transparente, creando una estructura dura y resistente que mantiene intacta la integridad ocular y una forma estable.

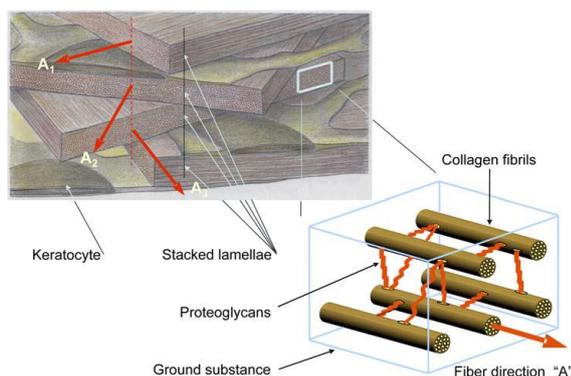


Fig 9. Estructura corneal lamelar. (En Pinsky PM. Cataract Refract Surg. 2005; 31(1):136-45).

2.2.5 Membrana de Descemet:

Membrana basal producida por las células del endotelio, en el adulto tiene aproximadamente 10 μm de espesor. El grosor aumenta en la periferia de la córnea, terminando en un haz de fibras circulares que conforman la línea de Schwalbe¹⁸⁰. Constituida sobre todo por colágeno tipo IV, laminina y fibronectina. Su función es distribuir la tensión de manera uniforme a lo largo de la córnea e impedir las deformidades groseras del tejido corneal. A diferencia de la capa de Bowman, la membrana de Descemet se desprende del estroma con facilidad¹⁸¹. Es muy resistente a la acción de las enzimas proteolíticas, formando una dura barrera resistente a la perforación corneal. Otra característica de la membrana de Descemet es que se regenera a partir de las células endoteliales¹⁸².

2.2.6. Endotelio corneal:

Compuesto por una monocapa de células hexagonales, sin capacidad de regeneración significativa en el adulto, y con una disminución constante a lo largo de la vida. En individuos sin patología o cirugía corneal previa, la pérdida de células endoteliales se estima en un 0,6% anual, por lo que la densidad celular del endotelio en la vida adulta es de 2.400-3.200cel/mm²¹⁸². La superficie anterior de las células endoteliales es plana y limita con la membrana de Descemet. La

posterior presenta microvellosidades y pliegues marginales que protruyen en la CA, maximizando el área de superficie expuesta al humor acuoso. Para que la córnea mantenga su transparencia es imprescindible la existencia de un endotelio corneal sano y funcional. El coeficiente de variación del tamaño celular (Coeficiente de variación = la desviación estándar de la superficie celular media / superficie celular media) es un marcador de valor clínico y se encuentra en torno al 0.25 en la córnea normal, es el índice más sensible de la disfunción endotelial. El incremento de este valor implica una variación en el tamaño de las células y se denomina polimegetismo, y este trastorno puede ser indicativo de un endotelio sobrecargado. La medición aislada de la densidad celular no constituye una determinación adecuada de la estabilidad del endotelio corneal¹⁷³. Otro parámetro morfométrico del estado del endotelio es la hexagonalidad, que es un buen índice de proceso de reparación de la herida endotelial. En una córnea sana alrededor del 70-80% de células son hexagonales. La desviación de la hexagonalidad se denomina pleomorfismo y puede constituir un signo de sobrecarga endotelial¹⁸². El endotelio corneal tiene una doble función, por un lado función de barrera, que permite un paso selectivo de glucosa y otros solutos desde el humor acuoso a su través para la nutrición del epitelio corneal, queratocitos estromales y endotelio corneal. Dicho movimiento es esencial para la nutrición de la córnea, que es un tejido avascular. Por otro lado, simultáneamente para evitar la edematización de la córnea, el endotelio lleva a cabo una constante actividad de bombeo iónico, que devuelve los electrolitos, seguidos por el agua, desde el estroma hacia la CA del ojo, conocida como función bomba endotelial. De manera que existe un equilibrio dinámico entre la funciones de barrera y de bomba del endotelio. Si se produce una alteración en el endotelio corneal de cualquier etiología, puede dar lugar a un

fallo de la función barrera y/o de la función bomba del endotelio, originándose un paso de líquido y sustancias excesivo o una eliminación insuficiente de electrolitos y agua del estroma corneal, que dará lugar a un edema corneal, que es una córnea más hidratada de lo normal (78%), aunque podemos distinguir dos tipos de edemas corneales: el edema estromal y el edema epitelial.

El edema estromal ocurre cuando el endotelio es incapaz de mantener la hidratación estromal dentro de la normalidad y se desarrolla de manera gradual. En este caso el estroma aumenta su espesor en dirección posterior, produciéndose un aumento del grosor corneal¹⁸³, especialmente central. Para la restauración de la transparencia corneal en pacientes con patologías que causan una disfunción endotelial se han desarrollado en las dos últimas décadas las técnicas de trasplante corneal endotelial, desde que en 1998 Gerrit Melles publicara el primer caso exitoso de restauración de la transparencia corneal mediante el recambio de las capas posteriores de la córnea en un paciente con queratopatía bullosa¹⁸⁴.

El otro tipo de edema es el edema epitelial, que se debe a una disfunción endotelial, a una PIO elevada o a una combinación de ambas. El mecanismo fisiopatológico parece implicar un movimiento anterior del fluido estromal y del humor acuoso, como el epitelio sano tiene una gran resistencia al paso de electrolitos y al flujo del agua, el fluido queda atrapado en el epitelio dando lugar a la formación de quistes y bullas¹⁸³.

Por lo tanto, si existe un aumento de PIO con una barrera y función de bomba endotelial normales, ocurre el edema epitelial, con poco aumento del ECC, mientras que si hay una disfunción endotelial sin aumento de PIO, hay un acúmulo de líquido en el estroma corneal con un aumento del espesor del mismo¹⁸⁵.

2.3. El ECC en población sana y su medida

La paquimetría consiste en la medida del espesor corneal. Aunque existen diferentes métodos de medida del espesor corneal la paquimetría ultrasónica es el “Gold-standard”¹⁸⁶. Es una técnica no invasiva, que se realiza bajo anestesia tópica. El sistema consta de un cuarzo piezoeléctrico emisor de ultrasonidos. Al entrar en contacto con la córnea el ecógrafo emite ondas ultrasónicas y a la vez recibe la reflexión del eco de la interfaz córnea-humor acuoso, donde se produce el cambio de las propiedades acústicas (impedancia acústica) del medio de propagación. La sonda recibe los ecos y son enviados a un procesador y digitalizados por un osciloscopio. El grosor se calcula con una fórmula matemática dependiente del tiempo de latencia y de la velocidad de calibrado¹⁸⁷.

El ECC suele estar entre 410 y 625 μm , con una media de 515 μm en la región central¹⁸⁸. Se han descrito diferencias raciales en el ECC medio en diversos estudios¹⁸⁹⁻¹⁹². En la población española según el estudio de Gros¹⁶¹ y col. que incluía 357 ojos de pacientes sanos describen un ECC medio de 548 μm . La media de asimetría del ECC entre ambos ojos que se ha descrito es de 8 μm ¹⁹³. Respecto a la relación de edad y ECC, hay estudios que han descrito un pequeño aumento del ECC con la edad¹⁹⁴⁻¹⁹⁶, aunque otros estudios no han encontrado diferencias estadísticamente significativas¹⁶¹, sugiriendo que a nivel clínico los pequeños cambios del ECC con la edad carecen de importancia. En la práctica clínica el ECC se considera que es un parámetro constante en el individuo sano. La asociación entre ECC y el sexo se ha analizado en diversos estudios, y en la mayor parte de ellos, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas^{190,195-198}. Tampoco se han hallado diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los estudios publicados que analizan la relación entre la longitud axial¹⁹⁹⁻²⁰¹ y la relación

entre la refracción y el ECC^{199,202}. El ECC presenta un componente genético muy fuerte, aunque todavía no se han determinado genes específicos²⁰³.

El ECC es un importante “surrogate” (sucedáneo) del metabolismo e hidratación corneales²⁰⁴. Distintas patologías corneales pueden alterar el ECC en forma de engrosamiento (edema corneal) o adelgazamiento (queratocono). En ellas, la paquimetría supone una medida muy importante en el seguimiento y en algunos casos, como por ejemplo en el edema corneal, como monitorización de la eficacia del tratamiento.

2.4. ECC y Glaucoma

La medida del ECC es un parámetro de gran interés en el glaucoma, y su influencia e importancia se debe a diversos aspectos que se comentan a continuación:

2.4.1 El ECC como fuente de error de la TAG

Como ya se ha comentado en varias ocasiones la TAG sigue siendo el “Gold-standard” para la medición de la PIO. Imber y Fick¹⁶⁰ ya asumían en su diseño que la exactitud de las medidas del TAG podía desviarse si el ECC variaba de la cifra de 520 μ m y, como ha sido descrito previamente, en la población normal el ECC presenta una importante variabilidad. En 1975, Ehlers, canulando ojos sometidos a cirugía de catarata, correlacionó la PIO real con el ECC, confirmando que las medidas mediante TAG eran más precisas cuando el ECC era de 520 μ m y que las desviaciones sobre este valor daban lugar a infra o supraestimaciones de unos 7mmHg por cada 100 μ m²⁰⁵. Actualmente se acepta que el ECC afecta a la precisión de la TAG²⁰⁰ de manera que las córneas finas, ya sea de manera natural o como resultado de cirugía refractiva²⁰⁶⁻²⁰⁸, dan valores de PIO

falsamente bajos y las córneas gruesas al contrario, falsamente elevados^{205,206}. En este sentido diversos autores han desarrollado múltiples algoritmos y normogramas de corrección de PIO TAG basados en el ECC^{200, 205,209-210}. Estos nomogramas y algoritmos establecen una relación lineal entre ambas variables. La existencia de distintos nomogramas para reflejar una relación lineal entre dos parámetros sin que haya sido posible encontrar ninguno satisfactorio^{76,211}, hace pensar que realmente no se trata de una relación lineal sencilla y apunta a la existencia de otros factores corneales, distintos al ECC, capaces de modificar la TAG.

2.4.2 El ECC como factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma:

Por otro lado, el ECC ha cobrado importancia desde que el OHTS⁶¹ demostrara que un ECC bajo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de glaucoma en pacientes con HTO. Este hallazgo ha sido posteriormente corroborado por el European Glaucoma Study (EGS)²¹², y también por otros autores que han hallado que el ECC es un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de glaucoma, independientemente de su efecto artefactuador en la medida de PIO mediante TAG²¹³⁻²¹⁶.

2.4.3 Modificación del ECC por cambios de la PIO:

Se ha observado tanto en humanos como en animales que el ECC se modifica por cambios en la PIO. Por lo tanto sujetos afectados de glaucoma, debido al aumento de PIO asociado a dicha enfermedad pueden mostrar modificaciones en el ECC. En 1970 Ehlers describió como la disminución con tratamiento médico de la PIO en sujetos afectados de glaucoma hasta rangos fisiológicos (10-20mmHg) producía

un aumento del ECC, que no se observaba en el grupo control²¹⁷. Posteriormente, Olsen en 1980 encontró también una relación inversa entre la PIO y el ECC siempre y cuando el endotelio corneal se mantuviera intacto²¹⁸.

McPhee²¹⁹ publicó en 1985 que cuando existe un aumento agudo de PIO, el fluido se mueve a través de las láminas del estroma corneal de tal forma que según la córnea se edematiza, el estrés de la PIO se dirige anteriormente en la córnea, con la consecuente tendencia al adelgazamiento, aunque según sus resultados con aumentos de PIO de 50mmHg el ECC aumenta debido a que las córneas presentaban una velocidad de edematización mayor a 50mmHg que a 20mmHg.

En 1998, Henninghausen analizó mediante microscopía confocal el cambio de ECC en córneas de conejo normales y edematizadas tras un aumento de PIO. Observaron que el ECC disminuía de forma estadísticamente significativa cuando se provocaban aumentos de la PIO desde 5 a 65mmHg, tanto en el grupo de córneas que presentaban una hidratación normal como en el grupo de córneas edematizadas²²⁰. Dawson y col ²²¹ en 2007 también encontraron en ojos en los que se había realizado un LASIK (Laser-assited in situ keratomielisus) que cuando aumentaban la PIO a 55mmHg había una disminución en el ECC y que había en este grupo de aumento de la PIO una disminución de edematización a nivel del estromal residual y del flap del LASIK frente al grupo control, sugiriendo estos hallazgos que la PIO alta comprime el fluido fuera del estroma corneal, aunque el edema epitelial puede abolir este efecto.

También en sentido inverso una disminución de la PIO se ha relacionado con un aumento del ECC, Ehlers lo observó en 1967 en ojos afectados de desprendimiento de retina²²² y en estudios más recientes se ha observado como en pacientes afectados de glaucoma secundario al uso de esteroides, la disminución de la PIO

mediante tratamiento hipotensor tópico conlleva a un ligero aumento del ECC²²³.

3. Biomecánica Corneal (BMC)

3.1. Introducción

La biomecánica (BM) es la ciencia que trata del equilibrio y de la deformación de un tejido vivo sometido a cualquier acción exterior. Además del estudio del comportamiento mecánico de los tejidos, tiene la finalidad de realizar modelos físico-matemáticos que ayuden a un mejor conocimiento de los tejidos y que dichos modelos se puedan trasladar a la práctica clínica. Campos como la cirugía cardiovascular o traumatológica son excelentes ejemplos de soluciones BM utilizadas en la práctica clínica diaria de forma tradicional tales como stent coronarios, prótesis valvulares, implantes óseos, etc.

El estudio de la BM ocular comienza a adquirir una mayor relevancia en las dos últimas décadas, en gran parte debido al auge de la cirugía refractiva. Entre otras cosas, dicho estudio ha permitido un mayor conocimiento de actos clínicos tan habituales como la tonometría, el estudio de complicaciones postquirúrgicas como la ectasia corneal o el estudio de patologías corneales como el queratocono (QC). Sin embargo, uno de los campos en los que la BM ocular, y especialmente la corneal, está adquiriendo una mayor importancia es en el estudio y comprensión del glaucoma.

3.2. Definición

La BMC es la aplicación de la ciencia BM al estudio y conocimiento del comportamiento del tejido corneal. Se define como la ciencia que estudia la deformación del tejido corneal en estado de equilibrio al ser sometido a cualquier acción exterior. La BMC depende tanto

de factores intracorneales como extracorneales. A nivel extracorneal la córnea se encuentra sometida por su parte interna a la PIO y por su parte externa a la presión ambiental, cuyo valor es despreciable frente a la PIO, a la tracción ejercida por la musculatura extraocular y a la compresión ejercida por los párpados. Todo ello hace que en cada punto del interior del tejido corneal existan tensiones. Los factores intracorneales, como el espesor corneal y la densidad y entrecruzamiento de fibras de colágeno estromal, afectan a su BM, ya que, cuando esta se somete a una deformación, reorganiza sus láminas de colágeno hasta alcanzar un nuevo estado de equilibrio²²⁴. A todos estos factores hay que sumar los factores ambientales mecánicos (traumatismos, frotamiento etc), químicos (medicamentos y tóxicos) y biológicos (enfermedades sistémicas y/o oculares). La influencia de tantos factores determina la dificultad del estudio de la BMC.

Los materiales elásticos se definen como aquellos materiales en los que la distensión (deformación) es directamente proporcional al estrés (fuerza aplicada) por lo que la relación estrés-distensión se puede representar como una línea recta (Fig. 10a). En los materiales viscosos la relación entre la distensión y el estrés depende además del tiempo y la rapidez de aplicación de la fuerza²²⁵. La córnea se caracteriza por reunir propiedades de los materiales elásticos y viscosos, por lo que se define como un material viscoelástico²²⁶. La Figura 10b representa el diagrama estrés-distensión típico de los materiales viscoelásticos, en el que las curvas estrés-distensión no son coincidentes y permite definir una propiedad característica de los materiales viscoelásticos que es la HC, que se refiere a la energía perdida durante el ciclo estrés-distensión²²⁷.

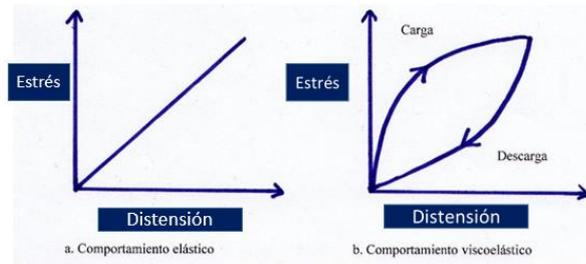


Fig 10. Gráficas estrés-distensión de los materiales elásticos (a) y los materiales viscoelásticos (b). (Modificado de Kotecha A. Survey of Ophthalmology 52:S109-S114, 2007).

3.3. Medida de la BMC

Gracias a la importancia que ha adquirido la BM y que ha sido explicada previamente, ha aumentado el interés en la caracterización de las propiedades BMC, lo que ha dado lugar a que se desarrollen modelos de medición *in vitro* e *in vivo* de algunos parámetros relacionados con la BMC. Su objetivo es, por un lado, proporcionar medidas de la BMC que resulten útiles en la valoración y diagnóstico de determinadas patologías oculares, y por otro lado, el desarrollo de modelos biomecánicos que permitan caracterizar de manera precisa el tejido corneal para poder predecir el comportamiento corneal ante diferentes patologías y procedimientos terapéuticos.

3.3.1. *In vitro*: Módulo de Young

Conocido también como módulo de elasticidad, es el parámetro que caracteriza el comportamiento de un material elástico, según la dirección en la que se aplica la fuerza. Se define como el cociente entre la tensión o estrés aplicado a un material, y la deformación que este sufre.

Los materiales con un módulo de elasticidad más elevado presentan una mayor resistencia a la deformación, mayor rigidez, y aquellos con un módulo de elasticidad menor presentan una menor resistencia a la deformación, menor rigidez. La córnea no presenta una elasticidad lineal debido a que, como hemos

comentado previamente, su naturaleza es viscoelástica. Liu y colaboradores²²⁸ utilizando un modelo corneal, demostraron a través del módulo de elasticidad de Young que cambios en las propiedades BMC son capaces de producir errores en la medida de la PIO principalmente en los valores extremos del módulo de elasticidad corneal. Parece existir una amplia variación del módulo de elasticidad corneal en la población o no es fácil de medirlo con precisión en la córnea humana, ya que se han publicado en la literatura valores desde 0,01 a 10 Mpa^{229,230}. Para una mejor caracterización del módulo de elasticidad corneal de Young se han utilizado modelos de deformación corneal ante estrés mecánico, tanto en córneas de animales como de cadáveres, utilizando principalmente procedimientos de extensiometría consistentes en aplicar una fuerza controlada sobre el tejido corneal y analizarla mediante diferentes dispositivos^{231,232}. En este sentido, se han desarrollado modelos que miden los cambios en la rigidez corneal²³³ y en el ECC²³⁴ mediante la inyección en CA de diferentes volúmenes de solución salina mientras se monitorizaba la PIO a través de un transductor (Fig.11).



Fig 11. Ejemplo de modelo animal. Medición del cambio de ECC ante cambios bruscos de PIO mediante canulación directa de CA. (Extraído de la comunicación en panel titulada “Effect of acute increases of the intraocular pressure on the corneal pachymetry in eyes treated with timolol maleate. An animal study”.” presentado en el 11º EGS, Niza Junio 2014).

3.3.2. In vivo

3.3.2.1 Ocular Response Analyzer (ORA):

El ORA (Reichert Technologies, Depew, NY 2005) es el primer tonómetro que nos ha permitido medir alguna de las propiedades BMC in vivo. La determinación de las mismas se realiza en base a la relación de una fuerza que se aplica en la córnea mediante un chorro de aire y al desplazamiento de la córnea que este provoca²³⁵.

El ORA proporciona la medida de la HC, propiedad BMC que se refiere a la energía disipada por un material viscoelástico, como la córnea, en el ciclo desde que se aplica una presión que lo deforma hasta que recupera su forma inicial siguiendo un camino no lineal²³⁶ (Fig. 10b). Para ello registra dos mediciones de presión por aplanación usando un impulso rápido de aire que causa que la córnea se desplace pasando por una primera aplanación, para que milisegundos después cese el impulso de aire provocando que la deformación disminuya y la córnea pase por tanto por una segunda aplanación, antes de recuperar su forma inicial. Mediante un detector electro-óptico el dispositivo es capaz de detectar el momento en que ocurre el estado de aplanación, registrando a su vez la presión que está siendo ejercida para la aplanación tanto durante el aumento como en el descenso de la fuerza del aire. Para diferenciar entre las propiedades BMC y la PIO el ORA utiliza un método que elimina las posibles interferencias entre estos dos parámetros en una única medida. Se llevan a cabo pares de medidas, ya que una única medida no puede determinar la independencia de las propiedades corneales y de PIO. Las medidas se realizan en 20 milisegundos, de forma que se asegura que no influyen factores externos como el pulso ocular o los movimientos oculares. Debido a la

amortiguación viscosa de la córnea estas dos presiones muestran valores diferentes y la diferencia entre estas dos aplanaciones determina la HC y la media de ambas presiones la PIOg. Este proceso se registra mediante un gráfico (Fig 12) compuesto por dos curvas: la curva verde refleja el pulso de aire emitido y la curva roja refleja los eventos de aplanación, esta última muestra dos picos correspondientes a los dos eventos de aplanación que reflejan la PIO. La diferencia entre los dos puntos de intersección de las curvas en ambos momentos corresponde a la HC.

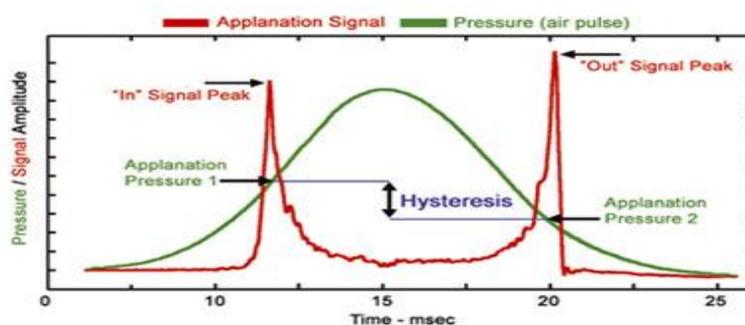


Fig 12. Gráfica de señal/aplanación del tonómetro ORA. (En Kotecha A. Survey of Ophthalmology 52:S109-S114, 2007).

- **Medidas proporcionadas por el ORA:**

- **Histéresis corneal (HC)**

La HC refleja la capacidad de absorber y disipar energía durante un proceso de aplanación bidireccional. Se ha demostrado que las HC presenta una alta correlación entre ambos ojos de un mismo paciente²³⁷, pero difiere significativamente de una persona a otra por lo que el valor de la HC es el de una característica biológica.

El valor medio de la HC en pacientes sanos²³⁸⁻²⁴⁰ varía entre 10,7 y 10,24. Además varios estudios han demostrado que la HC en sujetos sanos no varía a lo largo del día^{241, 242}.

Haseltine y col.²⁴³ en un estudio retrospectivo en el que evaluaron 270 pacientes con glaucoma encontraron una menor HC en pacientes afroamericanos que en aquellos de origen hispano. Sin embargo, Leite y col.²⁴⁴ no encontraron diferencias raciales en el valor de la HC.

Respecto a las diferencias en la HC relacionadas con el sexo, existen estudios en los que no se han encontrado²⁴⁵, aunque recientemente Riham y col.²⁴⁶ en un estudio que incluyó 350 ojos de pacientes sanos encontró que las mujeres presentaban una mayor HC. Los niños parecen tener una mayor HC que los adultos²⁴⁷. Sin embargo, en adultos existe una leve correlación negativa entre HC y edad²⁴⁸.

HC y córnea:

La HC y el ECC están correlacionados de forma moderada en ojos normales²⁴⁹ y presentan de una débil a una moderada correlación en córneas patológicas²³⁵.

Se ha estudiado su posible relación con otros parámetros como radio corneal, astigmatismo, AV y longitud axial sin encontrar correlaciones significativas²⁵⁰.

○ **Presión intraocular correlacionada-Goldmann (PIOg):**

Esta presión tipo Goldmann, como ya se ha comentado, se deriva de la media de los dos valores de presión que recoge el aparato en el proceso de medida. El objetivo de la PIOg es obtener una estimación de la PIO TAG. En varios estudios se ha visto que la PIO TAG y la PIOg en pacientes sanos²⁵¹ presentan una buena correlación. Ehrlich y col.²⁵¹ describen una diferencia media TAG-PIOg de 0.1 mmHg. En el estudio de 125 ojos normales de una población china Lam y col.²⁵² encuentran que esta

diferencia fue 0.33mmHg. Son pocos los trabajos que estudian esta correlación en pacientes glaucomatosos²⁵³.

○ **Presión intraocular Compensada-Corneal (PIOcc):**

Su valor se deduce de la HC, parece ser que se trata de una medida de la PIO teóricamente menos afectada por las propiedades corneales que otros métodos como la TAG. Su valor se obtiene desde la fórmula $P2 - kP1$, donde $P1$ y $P2$ son las presiones de la primera y segunda aplanación y k es un constante cuyo valor es 0,43, este valor se deriva de estudios realizados en sujetos antes y después de la cirugía refractiva. En los ojos normales se ha encontrado que la correlación de la PIOcc con el ECC es casi cero²²⁴.

○ **Factor de resistencia corneal (FRC):**

Parece ser un indicador de la “resistencia global” de la córnea ya que se deriva de la HC y de la resistencia elástica, pues en su formulación se ha correlacionado con el ECC. El FRC se obtiene de la fórmula: $FRC = P1 - kP2$. Donde $P1$ es la medida del PIO en la fase de aumento de fuerza, $P2$ es la medida de la PIO en la fase de disminución de fuerza y k es una constante obtenida de la relación entre $P1$ y $P2$ ²²⁴.

El ORA actualmente nos ha permitido medir las propiedades BMC in vivo, y estimar unas PIOs teóricamente más independientes de las mismas, por la que la aplicación clínica del ORA consiste en:

- Definir el estado estructural de la córnea a través de los parámetros de HC y FRC.
- Conocer en qué medida las variaciones de estos parámetros influyen en la estimación de la PIO, a través de la PIOg y de la PIOcc.

Se ha demostrado que las medidas del ORA son altamente reproducibles²²⁴.

Del Buey²⁵⁴ considera como córnea biomecánicamente alterada aquella que presentan valores de CH y FRC inferiores a 8 mmHg y un ECC menor a 500µm y que en situaciones de deterioro biomecánico encontramos valores de PIOcc más elevados que la PIOg o la PIO TAG.

Así las características BMC se pueden ver alteradas, y por tanto, los valores proporcionados por el ORA, tras procedimientos externos que actúan directamente sobre la estructura corneal como la cirugía refractiva, en enfermedades de la córnea como el QC²⁵⁵⁻²⁵⁸ o en situaciones en las que se pueden alterar las características BMC aunque no haya patología corneal, como el edema corneal, la diabetes mellitus²⁵⁹ o tras la cirugía de catarata^{260,261,262}. Y en patologías oculares como la miopía magna^{263,264} o el glaucoma, que como se ha comentado antes presentan indicios de alteración de la BMC.

3.3.2.2 Tonómetro Corvis (Corvis ST):

El Corvis ST (Oculus, Berlin 2011) (Fig. 13) es un tonómetro de no contacto automático que incorpora una cámara Scheimpflug capaz de adquirir más de 4000 imágenes/segundo con una alta resolución (640x480x109 píxeles).



Fig 13. Tonómetro Corvis ST

Proporciona una imagen a tiempo real de la CA del ojo que permite visualizar y realizar mediciones de la deformabilidad corneal en respuesta a un impulso de aire con una duración de 25 milisegundos. El aparato proporciona una grabación de 30 milisegundos de duración en donde se observa la respuesta corneal al impulso del aire a partir de 140 fotogramas. Mediante un algoritmo de detección de bordes se establece el contorno corneal para analizar su comportamiento. El dispositivo incorpora además una cámara central que permite enfocar y alinear el ápex corneal (Fig. 14). Al paciente se le pide que mire a un led rojo y cuando la cámara se alinea con el primer reflejo de Purkinje de la córnea se libera el impulso de aire de manera automática. Durante este impulso de aire la córnea experimenta una primera aplanación (“Applanation 1”), un periodo de máxima concavidad (“Highest Concavity”) y una segunda aplanación (“Applanation 2”) (Fig. 14). Con estos tres eventos corneales, el Corvis ST proporciona la medida de los siguientes 10 parámetros:

- Primer tiempo de aplanación (AT1): tiempo, en milisegundos, en el que se alcanza la primera aplanación tras iniciarse el impulso de aire.
- Segundo tiempo de aplanación (AT2): tiempo, en milisegundos, en el

que se alcanza la segunda aplanación tras iniciarse el impulso de aire.

- Primera longitud de aplanación (AL1): distancia, en milímetros, a la que se alcanza la primera aplanación desde la posición original del ápex corneal.
- Segunda longitud de aplanación (AL2): distancia, en milímetros, a la que se alcanza la segunda aplanación desde la posición original del ápex corneal.
- Primera velocidad de aplanación (AV1): velocidad, en metros/segundo, a la que se produce la primera aplanación.
- Segunda velocidad de aplanación (AV2): velocidad, en metros/segundo, a la que se produce la segunda aplanación. Al ser una velocidad de recuperación que va en sentido contrario a la deformación, el signo es negativo.
- Tiempo de máxima concavidad (HCT): tiempo, en milisegundos, en el que se alcanza la máxima concavidad corneal.
- Distancia pico de la máxima concavidad (PD): distancia, en milímetros, que se observa entre ambos picos corneales en el momento de máxima concavidad corneal.
- Radio de máxima concavidad (CCR): radio, en milímetros, que presenta la córnea en el momento de máxima concavidad.
- Máxima amplitud de deformidad (DA): máxima deformación, en milímetros, que alcanza la córnea en el momento de máxima concavidad.

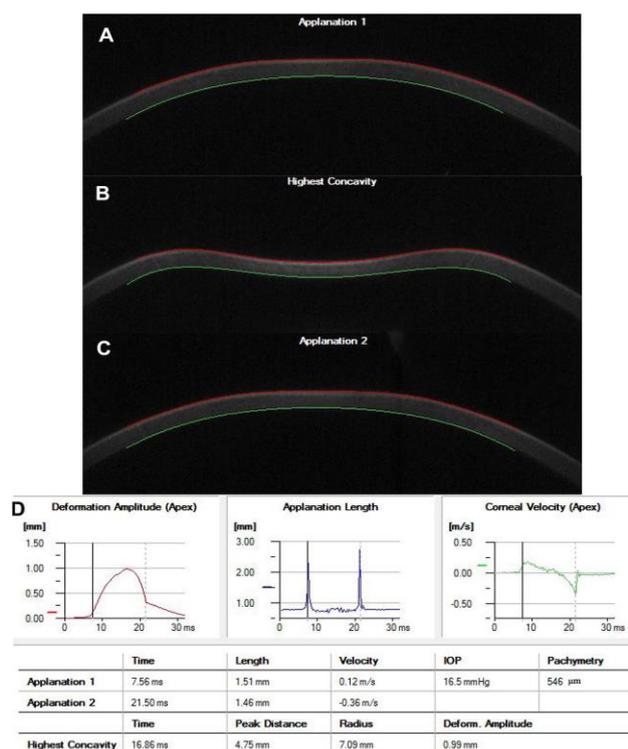


Fig 14. Fotogramas de los 3 tiempos corneales (A: Primera aplanación, B: Máxima concavidad, C: Segunda aplanación) proporcionadas por la cámara Scheimpflug del Corvis ST y hoja de resultados (D). (En Wang W. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(9):5557-65).

Las medidas proporcionadas por el Corvis ST parecen estar directamente relacionadas con la elasticidad corneal, a diferencia de la HC y el FRC, que están en relación con el componente viscoelástico²⁶⁵. Además, este instrumento nos proporciona una medida de la PIO y del ECC. El cálculo de la PIO se hace en base al primer momento de aplanación basándose también en el principio de Imbert-Fick, en el que la PIO se calcula dividiendo la fuerza que ejerce el aire entre el área de la superficie aplanada. La medición del ECC se realiza mediante un paquímetro óptico. Tanto la medida de la PIO como del ECC han demostrado presentar una alta repetibilidad y reproducibilidad en pacientes sanos²⁶⁶ y en pacientes afectados de glaucoma e HTO²⁶⁷. Respecto al resto de parámetros que proporciona, la DA y el AT1 y AT2 son los que han mostrado una mayor

repetibilidad y reproducibilidad²⁶⁷. El efecto de la edad en los estudios publicados es controvertido, hay estudios que apuntan a una correlación de la edad con la PD²⁶⁷ y otros que consideran que no existe relación de ningún parámetro con la edad^{266,268,269}. Tampoco se ha encontrado relación de los parámetros biomecánicos estudiados con Corvis ST con el sexo^{269,270}.

Se han descrito modificaciones en los parámetros biomecánicos proporcionados por el Corvis ST tras cirugía refractiva²⁷¹⁻²⁷³, en enfermedades corneales como el QC²⁷⁴, en enfermedades sistémicas que pueden modificar las características BMC como la diabetes mellitus²⁷⁵, o tras procedimientos quirúrgicos corneales como el trasplante endotelial corneal²⁶⁰.

3.4. BMC y Glaucoma

3.4.1. Introducción

Como ya se comentó en apartados anteriores la patogénesis del glaucoma ha sido objeto de numerosos estudios. A raíz del interés creciente en la BMC y de los resultados de los estudios realizados con los nuevos dispositivos capaces de medir parámetros biomecánicos corneales en pacientes con glaucoma, está surgiendo una nueva teoría que podría explicar la patogénesis del glaucoma denominada “estructural o biomecánica”²²⁴. Según esta teoría, avalada por recientes estudios²⁷⁶⁻²⁷⁸, los ojos afectados de glaucoma pueden tener unas características BM particulares que les hacen más susceptibles de padecer glaucoma y que se pueden reflejar en las características BMC²⁷⁹⁻²⁸².

3.4.2. BMC y TAG

La PIO es una exploración fundamental para el diagnóstico, clasificación y seguimiento de los pacientes con glaucoma. Además, de los factores de riesgo para el desarrollo del glaucoma, el único modificable terapéuticamente es la PIO.

Como ya se explicó en uno de los apartados el ECC además de ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo y la progresión del glaucoma, es fuente de error de la TAG. Sin embargo, las propiedades BMC pueden tener un mayor impacto en la medida de la PIO mediante TAG que el espesor corneal. Así, Liu y col²²⁸ a través de un modelo biomecánico corneal demostraron que las variaciones en el ECC en la población general condicionan una variabilidad de 2,87 mmHg en la medida de la PIO. También afirman que la variación que parece existir en la población en el valor del módulo de elasticidad corneal (de 0.1 a 0.9MPa) podría inducir errores en la medida de la PIO mediante TAG de hasta 17mmHg y que por tanto la precisión de la TAG parece depender en mayor medida de las propiedades BMC que del propio ECC.

Debido a la importancia de que la medida de la PIO sea lo más real posible, recientemente se han desarrollado tonómetros que intentan realizar medidas de la PIO que sean independientes del ECC y de las propiedades BMC. En el caso del ya mencionado TCD, la correlación entre TAG y el TCD es alta en casos sin patología corneal. En patologías que cursan con cambios en el espesor corneal, los datos de la TCD parecen ajustarse más a la realidad²⁸³. Sin embargo, este tonómetro no recoge medidas de las propiedades BMC²⁸⁴. Para solucionar este aspecto, han surgido dos nuevos tonómetros de reciente aparición, el ORA^{232,236} y más recientemente el Corvis ST²⁶⁵. Ambos realizan medidas de la deformación

corneal en respuesta a un impulso de aire con el objetivo de proporcionar además de la PIO, la medición de parámetros relacionados con la viscoelasticidad corneal.

3.4.3. ORA y glaucoma

De los parámetros estudiados por el ORA, la HC es el que tiene una mayor importancia en el paciente con glaucoma. La literatura científica evidencia que existe una menor HC en sujetos con GPAA que en individuos sanos²⁸⁵, y lo mismo sucede en los sujetos con glaucoma y fosetas de NO adquiridas²⁸⁶, en contraste con los pacientes que presentan glaucoma pero sin foseta adquirida, habiéndose por ello especulado sobre la relación entre una baja HC y algún mecanismo presión independiente para el desarrollo del glaucoma. Los pacientes con GNT también presentan una menor HC que sujetos sanos^{277,287,288}, pero mayor que sujetos con GPAA²⁸⁸.

Varios estudios han encontrado un ascenso de la HC tras el tratamiento del glaucoma, ya sea médico o quirúrgico, postulando que quizás una PIO elevada podría modificar las características BMC^{105,289}. Sin embargo, la relación entre la PIO y las propiedades BMC no es del todo bien conocida. Agarwal y col.¹⁰⁷ describieron que la HC basal se correlacionaba con el descenso de la PIOg. No obstante, en un trabajo más reciente de nuestro equipo de investigación²⁹⁰, se observa que el ascenso de HC en pacientes glaucomatosos tras iniciar el tratamiento con PGs se encuentra débilmente correlacionado con el descenso de PIO GAT, sugiriendo los autores que el ascenso de la HC podría ser independiente del descenso de PIO. La HC como marcador de progresión en el daño glaucomatoso también ha sido sujeto de estudio^{276,291}, sugiriendo varios estudios

que la HC se correlaciona más que el ECC con la progresión en el daño glaucomatoso. Trabajos relacionados con esta hipótesis son los de Anand y col.²⁹² que encontraron que en pacientes con asimetría de daño en el CV, el ojo con mayor daño presentaba una menor HC, mientras que no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de ECC y PIO TAG, mientras que Medeiros y col.²⁹³ mostraron en un estudio que una baja HC se correlacionaba más con la tasa de progresión que el ECC y que dentro del grupo con una menor HC aquellos con una mayor PIO basal presentaban el mayor riesgo de progresión, por su parte Chee y col.²⁹⁴ describen que es la HC, y no el ECC ni la PIO basal, la que se correlaciona con la tasa de progresión en el daño estructural en pacientes glaucomatosos.

3.4.4. Corvis ST y glaucoma

Existen aún pocos trabajos de la importancia en el glaucoma de las distintas medidas de la deformación corneal que proporciona el Corvis ST, pero sí parecen existir diferencias en estos parámetros entre individuos sanos y pacientes con glaucoma, así Salvetat y col.²⁶⁸ describen que las córneas de pacientes con glaucoma son menos deformables que las del grupo control de pacientes sanos, al presentar una primera aplanación más lenta (con una mayor AT1 y AL1 y una menor AV1), una menor concavidad (con una menor DA, y mayor PD) y una segunda aplanación más rápida (con un menor AT2 y una mayor AL2 y AV2). Tian y col.²⁹⁵ obtiene resultados similares.

En un trabajo publicado recientemente de Wang y col.²⁷⁰ comparan la diferente deformación corneal medida mediante Corvis ST entre pacientes sanos y pacientes afectados de glaucoma, para lo cual realizan un estudio de casos y controles en una

población china que incluye 36 pacientes con GPAA y 37 pacientes sanos como control, y además incluyen un meta-análisis que analiza los datos de diez estudios. En su estudio de casos y controles encuentran que los pacientes con GPAA presentan un mayor AT1 y una menor DA y AT2 que los pacientes sanos. Estos resultados son confirmados en el meta-análisis que realizan, por lo que concluyen que estos parámetros podrían ser marcadores de debilidad estructural ocular y podrían estar asociados con una mayor susceptibilidad de padecer glaucoma. Además Wang y col.²⁷⁰ también destacan en sus resultados que no encontraron correlación de la edad, sexo, PIO, CCT con AL2, HCT y CCR, sugiriendo que estos parámetros podrían ser marcadores independientes de enfermedad ocular. Como se ha comentado previamente la relación entre la PIO y las propiedades BMC no es del todo bien conocida. En un intento de aclarar este aspecto Leung y col.²⁹⁶ realizaron un estudio para evaluar el impacto de las propiedades BMC medidas mediante Corvis ST sobre la medida de la PIO TAG, concluyendo que la DA más que el ECC explica la falta de precisión de la TAG. Estos resultados avalan que la precisión de la TAG depende más de las propiedades BMC que del propio ECC. En este sentido, para conocer la influencia de la PIO sobre las propiedades BMC Correia y col.²⁹⁷ analizaron mediante Corvis ST diferentes modelos corneales de composición y espesor conocido sometidos a diferentes niveles de PIO. Observaron que la DA era diferente para cada nivel de PIO estudiado y que la DA se veía más influenciada por la composición que por el espesor de los modelos corneales utilizados.

3.4.5. BMC y fármacos antiglaucomatosos

Es bien sabido que algunos de los fármacos empleados en la actualidad para el tratamiento tópico del glaucoma pueden producir cambios a nivel del ECC. Así en el caso de los IAC se ha descrito un leve aumento del ECC²⁹⁸, cuyo mecanismo parece ser la inhibición del enzima anhidrasa carbónica presente en las células endoteliales corneales, responsable de parte del efecto bomba de estas células. En el caso de las PGs, diversos autores^{80,299} han descrito un leve descenso del ECC en ojos tratados con dichos fármacos. La causa de este efecto no es del todo bien conocida pero se propone que bien pudiera ser consecuencia de la remodelación del colágeno corneal debido al aumento de la síntesis de MPM de la córnea que inducen las PGs⁹⁹. De hecho se ha demostrado que el tratamiento con PGs induce una remodelación de la matriz extracelular en otras partes del segmento anterior del ojo por activación de los receptores FP por las PGs⁸¹. Además, se ha publicado que el tratamiento con PGs alteraría la densidad queratocitaria corneal¹⁰⁰, y que éste hecho podría ser la consecuencia de una remodelación del colágeno estromal. Si esta hipótesis es cierta, el tratamiento tópico con PGs podría modificar no sólo el ECC, sino también el comportamiento viscoelástico de la córnea. En este sentido, Bolívar y col.²³⁴ demostraron, en un modelo animal, una mayor compresibilidad corneal ante cambios bruscos de PIO en ojos de conejo tratados con PGs que en ojos control. Este cambio de la compresibilidad corneal no se demostraba en ojos tratados con maleato de timolol utilizando el mismo modelo animal³⁰⁰. Esto sugiere que las PGs inducen un cambio en la elasticidad corneal independiente de su efecto sobre la PIO. Agarwald y col.¹⁰⁷ realizaron un estudio retrospectivo en el que analizaban la HC y cambios en la PIO medida por ORA

inducida por el tratamiento tópico con PGs, describiendo que el descenso de PIO inducido por las PGs y medido por ORA induce un aumento de la HC. Sin embargo, Agarwald y col. sólo analizaron la correlación entre HC y PIO medido mediante ORA, que difiere de la PIO mediante TAG. En un reciente estudio²⁹⁰ prospectivo que incluía 68 ojos de 68 pacientes recién diagnosticados de GPAA que iniciaban tratamiento con PGs se concluyó que las PGs aumentaban la HC y que dicho aumento de HC no se correlacionaba con el descenso de la PIO medido mediante TAG, sugiriendo un efecto directo de las PGs sobre las propiedades viscoelásticas corneales, aunque los autores comentan que son necesarios más estudios que expliquen el mecanismo por el cual las PGs inducen este cambio de la HC²²⁵.

3.4.6. BMC, estructura del NO y LC

Como ya se ha comentado previamente la etiopatogenia de la enfermedad glaucomatosa se ha intentado explicar clásicamente tanto mediante una teoría vascular, como por una teoría mecánica. Pero los nuevos conocimientos biomecánicos conciben la CNO como una estructura BM²²⁴, en la que la LC adquiere una importancia destacable. La LC es una compleja estructura tridimensional fenestrada formada por fibras de colágeno situada en la parte posterior de la esclerótica y a través de la cual las fibras del NO y los vasos retinianos entran y salen del ojo (Fig 15).

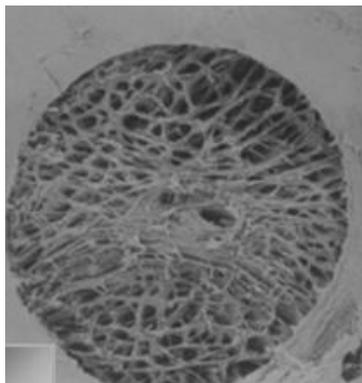


Fig 15. LC tras digestión con Tripsina. Imagen microscopía electrónica. (En Burgoyne CF. *Exp Eye Res.* 2011; 93(2):120-32).

Ésta es la ubicación donde puede producirse el daño neuronal que ocurre en el glaucoma³⁰¹. El mecanismo por el cual el aumento de PIO afecta al NO no es del todo bien conocido. La teoría biomecánica³⁰² intenta abordar y explicar la susceptibilidad individual del NO de cada paciente a la PIO, intentando explicar por qué algunos pacientes con PIO normal desarrollan glaucoma y otros con PIO elevada permanecen sin enfermedad⁴⁹ y por qué pacientes con PIO controlada siguen presentando progresión de su enfermedad.

Para la difícil tarea del estudio biomecánico del NO se han desarrollado modelos informáticos, estudios anatomopatológicos en animales y la observación clínica del NO mediante el HRT (Tomografía confocal del nervio óptico) y OCT (Tomografía de Coherencia Óptica), entre otros.

Sigal y col.³⁰³ usaron un modelo finito para cuantificar la fuerza inducida por la PIO y la deformación resultante en la CNO, describiendo que cuando existe un aumento de la PIO se producen cambios importantes en la deformación de la LC y que el estiramiento de esta, podría producir una disrupción del transporte axoplásmico. Sigal y col. utilizando este modelo describieron los cinco elementos más relevantes para la BM del NO, que de mayor a menor importancia son: la rigidez escleral, el tamaño del ojo, la PIO, la rigidez de la LC y el grosor de la

esclerótica. Respecto al papel de la esclera en la BM de la LC mediante modelos se ha descrito que no son biomecánicamente independientes³⁰⁴ y que la BM de la LC es muy sensible a las propiedades de la esclera, especialmente de la esclera peripapilar³⁰⁵⁻³⁰⁷.

La LC también ha sido estudiada mediante modelos *ex vivo* gracias a estudios de histomorfometría²⁸¹, habitualmente enfocados a realizar medidas de los cambios inducidos ante aumentos agudos de la PIO, como el desplazamiento de la LC^{308,309}, el grosor de la LC³¹⁰ o la remodelación de la inserción de la LC^{311,312}. La información sobre la BM de la CNO *in vivo* se ha obtenido por un lado, mediante estudios con HRT, aunque este dispositivo no es capaz de proporcionar información de la LC. En los últimos años el avance en el desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas a la OCT han permitido un mayor conocimiento de la LC, como la tecnología *Enhanced Depth-Imaging* (EDI) con OCT de dominio espectral (SD-OCT), utilizada inicialmente para evaluar y cuantificar el espesor coroideo, lo que ha permitido perfeccionar el examen cualitativo, cuantitativo y dinámico *in vivo* de la LC (Figura 16). La LC se presenta como una estructura hiperreflectiva, de límites bien definidos y atravesada por múltiples columnas hiporreflectivas, que se corresponden en el corte *en face* con los orificios de baja reflectividad (Fig. 16).

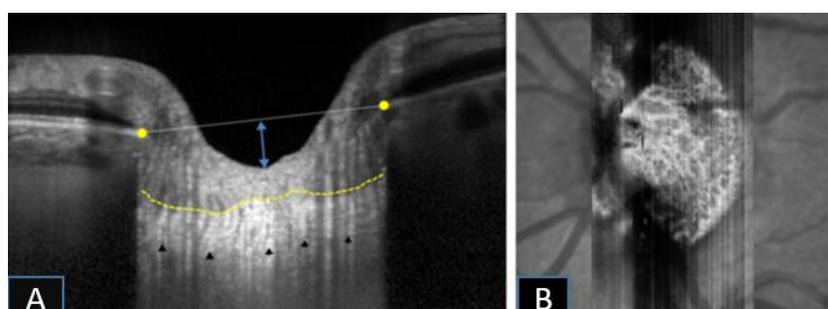


Fig. 16. Imagen LC obtenida con SD-OCT con tecnología EDI. A: Límite anterior LC (línea de puntos amarilla) y límite posterior (flechas negras). B: Corte «*en face*» de la LC (En Rebolleda G. Arch Soc Esp Oftalmol. 2014 Apr; 89(4):133-5).

El grosor de la LC es significativamente mayor en sujetos normales que en HTO, y en estos mayor que en pacientes con glaucoma. El grado de adelgazamiento se correlaciona de forma significativa con la severidad del glaucoma³¹³. Existe una correlación estructural directa entre el grosor de la LC y el espesor de la CFNR peripapilar, de modo que cuánto más delgada es la mencionada capa, más delgada es la LC³¹⁴. La LC no es una estructura estática, y responde a cambios en la PIO. Lee y col.³¹⁵ utilizaron la tecnología EDI para poder visualizar directamente la LC y tejido prelaminar tras el descenso de la PIO mediante trabeculectomía. Estos autores observan que tras la bajada de la PIO se produce una descompresión de la lámina y el tejido prelaminar, aumentando su espesor, así como la anteriorización de ambas estructuras. Esta superficialización de la excavación tras una reducción de la PIO también se ha observado tras tratamiento laser³¹⁶, dispositivos de drenaje³¹⁷ o EPNP³¹⁸. Además, estos cambios son tanto más acusados cuanto mayor es la reducción de la PIO, más joven sea el sujeto y cuanto menor sea el daño glaucomatoso³¹⁴.

Otras de las nuevas tecnologías aplicadas a la OCT son la aplicación de ópticas adaptadas a la OCT³¹⁹ y la OCT de alta penetración (HP-OCT/Swept-source SSOCT) que utiliza una longitud de onda mayor (1.050nm vs. 840nm), y nos aporta datos sobre número, densidad, área y volumen de poros, área y volumen de las lamelas o relación poro/lamela, pudiendo obtener mapas tridimensionales de los poros y haces que integran la LC³²⁰. Con esta técnica multimodal se ha descrito una reducción del diámetro de los poros y un engrosamiento lamelar a medida que progresa el glaucoma³²¹.

Recientemente se ha evaluado la capacidad discriminativa diagnóstica del espesor

de la LC y se concluye que es similar a los parámetros convencionales del examen de la CFNR con OCT en GPAA, y superior en formas precoces del GNT³¹⁴.

A pesar de todos estos avances en la caracterización *in vivo* de la LC, actualmente no existen dispositivos capaces de medir directamente las características BM del NO *in vivo*. Esto ha hecho que surjan estudios que intenten valorar si la BMC, para la que ya existen dispositivos de medida *in vivo*, es reflejo de la BM del resto del globo ocular y por tanto del NO. Así han surgido estudios que intentan determinar si la HC podría alzarse como una medida *in vivo* indirecta de la BM del NO. Un ejemplo de estos estudios es el European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Eye Study³²² realizado con HRT, en el que Khawaja y col. encontraron que la HC se correlacionaba de forma positiva con el área del anillo y negativamente con el cociente área de excavación/disco. Varios estudios han utilizado el OCT para analizar la morfología de la CNO y su relación con la HC. En un estudio prospectivo²⁸⁰ que incluía pacientes con GPAA que todavía no habían iniciado tratamiento médico se observó que una menor HC se correlacionaba con una mayor área de la excavación de forma independiente a la PIO. Wells y col.³²³ en un estudio prospectivo que incluía 100 sujetos que podían ser pacientes con y sin glaucoma, analizaron la HC y la distensibilidad de la superficie del NO mediante HRT antes y después de la elevación de la PIO mediante un anillo de succión modificado para LASIK, encontraron que los NO con mayor HC estaban asociados con una mayor deformación secundaria a una elevación aguda de la PIO en los sujetos con glaucoma, postulando que una mayor rigidez de la LC se asocia a una menor HC. Sin embargo, la relación estructural de la CNO medida mediante OCT con la HC es limitada. Mansouri y col.³²⁴ en un estudio transversal con 299 ojos no encontraron asociación entre el

espesor de CFNR y la HC. Estos resultados son similares a los de otros estudios³²⁵. Lanzagorta-Aresti y col. ³²⁶ investigaron la relación entre HC y desplazamiento del NO usando OCT Spectralis con la tecnología EDI en un grupo control de 28 pacientes con glaucoma y 18 pacientes sin enfermedad, observaron que a mayor edad, menor es el desplazamiento, y a menor HC, menor es el desplazamiento. Así ojos con una HC más elevada sufren un desplazamiento más importante, que los autores sugieren como una mejor adaptación a los cambios de la PIO disipando la energía sin que se dañen los axones.

En resumen, todos estos estudios han ayudado a sustentar la teoría biomecánica del daño glaucomatoso, que apunta a que una LC y una esclerótica peripapilar que no sean capaces de disipar la energía podrían transmitir la PIO al interior de la LC y producir el daño axonal glaucomatoso. Sin embargo, son necesarios más estudios que expliquen la relación entre la BMC y la BM ocular.

3.4.7. BMC, glaucoma y patología corneal asociada

3.4.7.1 Introducción

Existen patologías corneales en las que se ha detectado un deterioro BM que puede afectar a su resistencia, viscoelasticidad y/o espesor. Estas alteraciones estructurales pueden ocasionar falta de precisión en la estimación de la PIO TAG, que pueden conllevar retrasos, errores diagnósticos y/o un inadecuado manejo terapéutico de estos pacientes. El queratocono, enfermedades y procedimientos quirúrgicos que cursan con edema corneal o enfermedades que se asocian con un elevado ECC, como la aniridia, son algunos ejemplos que serán considerados en los siguientes apartados.

3.4.7.2 Queratocono y BMC

El queratocono (QC) es una ectasia de la córnea de etiología desconocida que se caracteriza por un adelgazamiento y aumento de la curvatura corneal progresivos, con miopía y astigmatismo irregular. La detección precoz de esta enfermedad ha adquirido relevancia en los últimos años debido a la aparición de ectasias progresivas en QC frustradas como consecuencia de cirugías refractivas. El análisis morfológico (mediante topografía) corneal es un método excelente de detectar esta enfermedad en estadios moderados y avanzados. Sin embargo, en ocasiones en estadios iniciales, utilizados de forma aislada, no son suficientes.

Ya en 1978 Foster y Yamamoto realizan un estudio donde cuestionan si la rigidez corneal se encuentra disminuida en el QC³²⁷. En 1980 se publica un trabajo que discute las propiedades BM de la córnea normal y del QC, donde se concluye que una resistencia mecánica disminuida permite la protusión del tejido³²⁸. Posteriormente se establece que el entrecruzamiento de las fibras colágenas se encuentra alterado y disminuido en el QC, lo que junto a rupturas en la membrana de Bowman, favorecen la debilidad estructural³²⁹. Desde la reciente aparición de los ya mencionados dispositivos que nos proporcionan parámetros BMC, se están caracterizando mejor las propiedades BM del QC y se está estudiando si es posible detectar mediante parámetros BM (de manifestación más precoz que los morfológicos) el QC de forma más temprana de lo que se puede detectar con la topografía²²⁴.

Varios estudios han demostrado un deterioro de las características BMC, determinadas por ORA en estos pacientes. Se han reportado valores

reducidos de HC y FRC comparados con los de la población normal^{238,330,331}. A pesar de la reducción de HC y FRC estos no resultan especialmente útiles para discriminar córneas con QC incipiente. Fontes y col.³³⁰ realizaron un análisis de curvas ROC para determinar el poder diagnóstico de estos dos parámetros para la detección de QC incipiente, obteniéndose una precisión predictiva limitada. Galletti y col.³³² demostraron que el FRC era mejor predictor que la HC para la detección de QC una vez que se consideraba el efecto del ECC en dichos parámetros. Además se ha encontrado que la PIOg está disminuida significativamente respecto a la población sana, pero la PIOcc es similar a la de ojos sin patología³³³, lo que revela que las bajas tensiones por aplanación que se observan en estos pacientes no son reales. Cohen y Myers³³⁴ realizaron pruebas diagnósticas de glaucoma en pacientes con ectasia y encontraron que todos los pacientes de edad avanzada con QC o degeneración marginal pelúcida presentan un riesgo elevado de padecer GNT.

También son varios los estudios que analizan las propiedades BMC mediante Corvis ST en pacientes con QC, comparándolos con los valores obtenidos en población sana. En estos estudios se ha observado que varios de los parámetros estudiados por el Corvis ST en pacientes con QC son estadísticamente distintos a los hallados en pacientes con córneas sanas, y de todos ellos la DA es la que tiene mayor valor predictivo. Además la DA presenta una correlación negativa con la PIO y el ECC. Sin embargo, como sucedía con ORA, ningún parámetro aislado del Corvis ST por sí solo permite el diagnóstico de QC y son necesarios más estudios para determinar el valor de estos parámetros en pacientes con QC.

3.4.7.3 Enfermedades y procedimientos quirúrgicos que cursan con edema corneal y/o cambios en el espesor corneal y la BMC

Como ya ha sido comentado en apartados previos, la estabilidad y transparencia corneal se mantienen gracias a su microestructura (matriz de colágeno, hidratación e integridad tisular) y su equilibrio con las tensiones externas, de las cuales la PIO es la más importante. En los casos de enfermedades en las que existe una alteración del endotelio corneal, como por ejemplo las distrofias endoteliales, puede producirse un edema corneal con el consiguiente aumento de espesor corneal, debido a que la córnea se vuelve más sensible a los cambios de la PIO. En estos pacientes se han descrito alteraciones de las propiedades BMC, habiéndose encontrado valores bajos de HC y FRC asociados a un aumento de ECC^{224,335}. Esta combinación puede conllevar a un error en la PIO mediada mediante TAG, mayor aún si se aplican las correcciones según el ECC, que conllevarían a una mayor infraestimación de la PIO, con el consiguiente retraso en el diagnóstico del glaucoma si sólo se tiene en cuenta dicho aspecto. Los estudios con ORA muestran valores de PIOcc elevados, muchos de ellos en rango de HTO o glaucoma³³⁶.

También se han descrito alteraciones BMC en los cambios en la estructura e hidratación corneal secundarios a determinadas actuaciones quirúrgicas como la facoemulsificación del cristalino^{261,337,338}, la queratoplastia³³⁹⁻³⁴¹ o el trasplante endotelial corneal²⁶⁰.

En pacientes con edema corneal transitorio tras cirugía de catarata, explorados mediante ORA, se ha descrito una disminución significativa de

la HC y FRC en el postoperatorio. Aunque los cambios en las propiedades BMC podrían estar determinados por la hidratación corneal, son necesarios más estudios³⁴² para determinar si una PIO elevada en estos pacientes puede ayudar también a explicar estos cambios y así entender mejor la relación entre la PIO y la HC, que ya ha sido sujeto de estudio previamente^{107,289,290}. Varios estudios han evaluado las propiedades BMC tras queratoplastia penetrante (QP)³³⁹⁻³⁴¹, describiéndose valores disminuidos de HC y FRC. Maeda y col.³⁴³ también encontraron un cambio en los parámetros BMC estudiados por Corvis ST en pacientes sometidos a QP. Destacar que el glaucoma es una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes y graves de la QP por lo que para su detección precoz es importante obtener un valor de PIO ajustado a las características BMC, es la PIOcc medida mediante ORA la que en la actualidad parece proporcionar un valor más real de PIO en estos pacientes²²⁴.

Existen enfermedades genéticas que tienen un grosor corneal anómalo como son el síndrome de Marfan, la osteogénesis imperfecta o la aniridia³⁴⁴. En el caso de la aniridia, al hecho de presentar un ECC elevado, se añade que un alto porcentaje de pacientes afectados pueden desarrollar glaucoma³⁴⁵ de difícil evaluación y manejo terapéutico³⁴⁶. La aniridia es una enfermedad genética, hasta el momento se han descrito 130 mutaciones o deleciones diferentes en el cromosoma 13, alterándose el gen PAX6³⁴⁷. Estas mutaciones determinan las múltiples malformaciones oculares que presentan los pacientes con aniridia³⁴⁸. Según algunos autores³⁴⁹, el gen PAX6 también estaría implicado en determinar el ECC en población sana. Recientemente, en el 5º congreso ASETCIRC, se describió que los

familiares de estos pacientes también presentan un ECC elevado³⁵⁰. Estos hallazgos se han de tener en cuenta en pacientes con glaucoma secundario y sería importante realizar una constatación clínica del posible deterioro BM de aquellas enfermedades genéticas, como la aniridia que cursan con una alteración del ECC.

3.4.8. BMC, glaucoma y cirugía refractiva láser

La cirugía refractiva láser corneal se basa en la modificación de la curvatura de la superficie anterior de la córnea mediante la ablación de tejido corneal por el láser para conseguir un nuevo estado refractivo estable en el tiempo²²⁴. Existen dos grandes grupos de cirugía refractiva con Láser Excimer, en función de donde se realice el proceso ablativo para modificar la curvatura corneal. Por un lado está la cirugía de superficie, que comprende la Queratectomía Fotorefractiva (PRK) y Queratectomía subepitelial asistida con láser (LASEK), en los que se aplica el láser sobre la membrana de Bowman y el estroma superficial tras retirar el epitelio corneal. Y por otro lado está la cirugía bajo flap, la Keratomileusis in situ asistida por láser (LASIK), en la que el láser se aplica directamente en el estroma, tras levantar un colgajo de córnea de entre 90-160 micras de grosor. Recientemente ha surgido un nuevo procedimiento llamado extracción del lenticulo por pequeña incisión (SMILE)^{351,352}, procedimiento que utiliza el láser femtosegundo para el tallado y posterior extracción de un lenticulo sin la necesidad de crear un flap corneal ni actuar previamente sobre el epitelio corneal.

Actualmente la cirugía refractiva es uno de los procedimientos quirúrgicos más realizados en la oftalmología y un alto porcentaje se practican en pacientes miopes. Debido a que la incidencia de glaucoma aumenta con la edad y a que la

miopía²⁵ es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma, los pacientes sometidos a cirugía refractiva son doblemente candidatos a padecer la enfermedad. Además, el seguimiento del daño glaucomatoso en pacientes miopes puede resultar complicado ya que en ocasiones presentan alteraciones en el CV no asociados al daño glaucomatoso, el deterioro del CV es más rápido en estos pacientes y las alteraciones del NO que en muchas ocasiones presentan hacen más complicada su valoración mediante las pruebas estructurales como la OCT. Por todo ello, es fundamental una especial consideración de las propiedades BMC y una adecuada estimación de la PIO preoperatoria y postoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía refractiva.

Los procedimientos refractivos producen un adelgazamiento corneal central, un cambio en la curvatura corneal y un cambio en las propiedades BMC que hacen que la PIO TAG subestime la PIO real³⁵³. Aunque se ha intentado correlacionar la cantidad de infraestimación de la PIO con el grado de miopía corregida con PRK y LASIK, dicha correlación no es definitiva ya que únicamente se considera el ECC y no se considera la alteración corneal estructural^{354,355} ocasionada por los procedimientos refractivos y, como ya se ha explicado en apartados previos, son las propiedades BMC las que determinan en mayor medida la precisión de la TAG. Por esta razón se ha estudiado la utilidad del ORA en estos pacientes, el hecho de que se haya observado un menor descenso de la PIOcc que de la PIOg y de que no existan diferencias entre las diferentes técnicas refractivas, sugiere que la PIOcc es un indicador más preciso de la verdadera PIO tras cirugía refractiva²²⁴. Las técnicas refractivas corneales, LASIK, PRK, LASEK Y SMILE pueden alterar la BMC por sustracción de tejido mediante diferentes estrategias quirúrgicas, a lo que hay que sumar la respuesta histológica cicatricial a la

agresión quirúrgica y factores intra y perioperatorios que pueden dar lugar a aumentos de PIO o a alteraciones en el CV o en el NO.

Roberts explica en uno de sus editoriales³⁵⁶, que la cirugía refractiva corneal no sólo cambia la porción de la córnea tratada, sino que también se modifica el resto del tejido. Propone que la córnea funciona como si fueran varias bandas elásticas superpuestas, de tal forma que al modificar la tensión a nivel central mediante cualquier procedimiento refractivo que suponga una ablación central, se produce la contracción en el resto de las bandas, aumentando el espesor en la periferia.

En la cirugía LASIK son dos los fenómenos que principalmente inducen los cambios de la estructura corneal²²⁴.

- La creación del colgajo corneal, que origina una disrupción en las lamelas de colágeno del estroma anterior y una incisión en la membrana de Bowman.
- La ablación estromal, que genera una sustracción de tejido en las lamelas de colágeno.

El hecho de que la ablación corneal, en comparación con la cirugía de superficie, se realice en capas más profundas del estroma corneal donde la densidad queratocitaria es menor y las fibras de colágeno están menos interrelacionadas que en el estroma anterior, junto a la creación de un colgajo hacen que a priori la cirugía LASIK ocasione una mayor alteración de las propiedades BMC que los procedimientos de superficie como la PRK. Se cree que estas son las razones por las que han sido publicados más casos de ectasia postquirúrgica después de LASIK que de PRK^{357,358}.

Estos cambios de la estructura corneal tras cirugía LASIK ocasionan un debilitamiento de la córnea, objetivándose un descenso de la HC y del FRC tras

la cirugía^{359,360}. Los mayores cambios en los parámetros biomecánicos se producen en las primeras semanas después de la cirugía. A los 3 meses dichos parámetros se estabilizan y se recuperan parcialmente dichas propiedades, sin alcanzar los valores preoperatorios, pues se ha demostrado en estudios a largo plazo que los cambios inducidos por la cirugía son irreversibles^{331,361}.

Respecto a la nueva técnica SMILE, teóricamente la no creación de un colgajo, junto a la preservación de la lámina estromal anterior suponen una menor agresión en la BMC, pero a pesar de esta teórica menor agresión ya se han publicado casos de ectasias tras SMILE³⁶², por lo que la menor alteración BMC tras SMILE es todavía un tema controvertido. Agca y col. no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de HC y FRC tras tratamiento con SMILE y femto-LASIK³⁶³. Sin embargo Frings y col, no han encontrado alteración de las propiedades BMC medidas con Corvis ST, tras SMILE²⁷¹.

Respecto al resto de estudios realizados con Corvis ST, se han detectado cambios en los parámetros biomecánicos estudiados con este dispositivo en pacientes sometidos a LASIK, LASEK Y PRK^{272,364}, y además no se han encontrado diferencias significativas entre LASIK Y SMILE³⁶⁴. A día de hoy es necesario la realización de más estudios prospectivos a largo plazo que comparen estas técnicas para una mayor comprensión del efecto de las mismas sobre las características BMC.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Es posible medir los cambios en las propiedades biomecánicas corneales y en la medida de la presión intraocular inducidos por el tratamiento con análogos de prostaglandinas en pacientes afectados de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto o Hipertensión Ocular mediante Corvis ST y ORA.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis doctoral son:

1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIOg (medida con ORA) con la PIO medida con el TAG (patrón oro) y la PIOcc (medida con ORA) en pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con hipotensores oculares tópicos.
2. Estudiar la correlación entre el ECC, la HC y los parámetros medidos con Corvis ST con la cantidad de daño glaucomatoso en el CV de pacientes recién diagnosticados de GPAA que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.
3. Estudiar las diferencias en los valores de la PIO medida mediante TAG y ORA (PIOcc) entre los pacientes con GPAA e HTO que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.
4. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre los valores de PIO medidos mediante TAG, ORA y Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO.
5. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre la HC en pacientes con GPAA o HTO.
6. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre las propiedades biomecánicas corneales medidas con Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población muestral:

Los pacientes incluidos en los estudios que se realizan en esta tesis doctoral fueron seleccionados dentro de los que acudieron a la Unidad de glaucoma del Hospital Universitario Príncipe de Asturias entre Febrero de 2008 y Diciembre de 2014.

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 y expresaron su conformidad a formar parte del mismo. Los diferentes estudios de esta tesis doctoral se han realizado de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki y han sido aprobados por el Comité de ética en Investigación Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

La presente tesis incluye los resultados de tres estudios:

1. Estudio transversal, que incluye 390 ojos de 390 pacientes diagnosticados de GPAA e HTO en tratamiento tópico hipotensor que acudieron a consulta para seguimiento entre Noviembre de 2008 y Enero de 2010 y se incluyen en el estudio de forma consecutiva. A lo largo de la presente tesis se denominará como “Estudio transversal”, corresponde al objetivo número 1 y el diseño del estudio se describe en el apartado 6.1 de esta tesis.
2. Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, observador enmascarado, que incluye 68 ojos de 68 pacientes recién diagnosticados de GPAA e HTO dentro de los que acudieron a la consulta entre Febrero de 2008 y Enero de 2010 y se incluyen en el estudio de forma consecutiva. (Este estudio cuenta con la financiación de una Beca de Investigación del Instituto de Salud Carlos III. Título: “Efectos del tratamiento con prostaglandinas sobre las propiedades biomecánicas corneales”. Expediente N°: PI08/0602.). A lo largo de la presente

tesis se denominará como “Estudio prospectivo A”. Corresponde al objetivo número 5 y el diseño del estudio se describe en el apartado 6.5 de esta tesis.

3. Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, observador enmascarado, que incluye 67 ojos de 67 pacientes recién diagnosticados de GPAA e HTO dentro de los que acudieron a la consulta entre Noviembre de 2013 y Diciembre de 2014 y se incluyen en el estudio de forma consecutiva. (Este estudio cuenta con la financiación de una Beca de Investigación del Instituto de Salud Carlos III. Título: Estudio de los cambios en la elasticidad corneal por tratamiento con latanoprost. Expediente N°: PI12/02637). A lo largo de la presente tesis se denominará como “Estudio prospectivo B”. Corresponde al objetivo número 6 y el diseño del estudio se describe en el apartado 6.6 de esta tesis.

Además, durante la realización de estos tres estudios se llevaron a cabo dos análisis de subgrupos, que corresponden a los objetivos número 2 y 3, y un análisis intermedio que corresponde al objetivo número 4 (el diseño de estos estudios se describen en los apartados 6.2, 6.3 y 6.4 respectivamente). Por esta razón los apartados de Resultados y Discusión se subdividen en seis puntos diferentes.

2. Criterios de inclusión:

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

1. Estudio transversal: sujetos diagnosticados de GPAA o HTO en tratamiento con cualquier hipotensor ocular tópico que acudieron a consulta para seguimiento.
2. Estudios prospectivos: sujetos recién diagnosticados de GPAA o HTO y candidatos a tratamiento tópico con análogos de prostaglandinas para el control

de su enfermedad y que por tanto no han recibido tratamiento hipotensor ocular previamente.

En el caso de que ambos ojos del mismo paciente cumplieran los requisitos para poder ser incluidos en el estudio, se seleccionó tan sólo uno de ellos, el que tuviera menor nivel de PIO. Si ambos ojos tenían la misma cifra de PIO, se seleccionó el de menor daño campimétrico, expresado por el defecto medio (MD).

Para el diagnóstico de GPAA se requirió la combinación de NOG típica y el correspondiente defecto de CV. El CV analizado (Humphrey Visual Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Alemania) fue la estrategia 24-2 SITA standard blanco-blanco. El nivel de PIO no se utilizó como criterio para el diagnóstico de glaucoma, por lo tanto, en alguno de los pacientes los niveles de PIO se encuentran dentro de rangos normales. Para el diagnóstico de HTO se requirió una $PIO \geq 24\text{mmHg}$ en al menos dos mediciones realizadas en días diferentes sin ningún signo de daño de NOG y con perimetría blanco-blanco Humphrey estrategia SITA estándar normal.

En todos los estudios los sujetos accedieron a participar voluntariamente, y a someterse a las exploraciones descritas y en el caso de los estudios prospectivos también a acudir a las revisiones previstas.

3. Criterios de exclusión:

1. Cualquier cirugía ocular previa.
2. Patología corneal de cualquier índole.
3. Historia de trauma ocular.
4. Ojos que presenten cifras de PIO sin tratamiento superiores a 35 mmHg

5. Medicación sistémica que pudiera afectar a la PIO (corticoides, betabloqueantes etc.).
6. Glaucomas secundarios.

4. Datos recogidos

En todos los casos se llevó a cabo una anamnesis detallada, registrando la edad, el sexo, la mejor agudeza visual corregida y tratamientos tópicos oculares.

Se realizó a todos los pacientes una exploración cuidadosa del segmento anterior ocular, llevada a cabo mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura, con el fin de detectar cualquier alteración que pudiera ser responsable del aumento de la PIO. Todos los pacientes fueron sometidos a una exploración fundoscópica con oftalmoscopia indirecta, así como biomicroscopía con lente precorneal para evaluar la existencia de signos glaucomatosos en la CFNR o en el disco óptico. Además en cada uno de los estudios se realizaron las siguientes exploraciones:

1. Estudio transversal: TAG, paquimetría ultrasónica, ORA y CV.
2. Estudio prospectivo A: en la visita basal un explorador enmascarado realizó una TAG, paquimetría ultrasónica, ORA y CV. A los 6 meses de haber iniciado tratamiento con latanoprost (Xalatan 0.005%, Pzizer Inc., Neuw York, NC, USA) en monoterapia aplicado una vez al día por la noches, el mismo explorador enmascarado realizó nuevamente la TAG y el ORA.
3. Estudio prospectivo B: en la visita basal un explorador enmascarado realizó una TAG, paquimetría ultrasónica, ORA, Corvis ST y CV. Al mes de haber iniciado tratamiento con latanoprost (Xalatan 0.005%, Pzizer Inc., Neuw York, NC, USA) en monoterapia aplicado una vez al día por la noches, el mismo

explorador enmascarado realizó nuevamente la TAG, el ORA y el Corvis ST, estas tres últimas exploraciones se realizaron nuevamente a los 3 y a los 6 meses.

A continuación se detallan las mediciones enumeradas anteriormente:

- **Medición del ECC**

Se obtuvo el valor del ECC mediante paquimetría ultrasónica (SP-2000, Tomey Corp., Cambridge, MA), bajo anestesia tópica (Colircusi anestésico doble®), realizando 5 medidas consecutivas con una diferencia en un rango de $\pm 5 \mu\text{m}$. Como valor de ECC se tomó la media de las 5 medidas. Todas las medidas fueron realizadas por un mismo observador enmascarando.

- **Perimetría automatizada Humphrey blanco-blanco.**

Se utilizó el perímetro automatizado Humphrey HFA II 745® (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, California, USA) utilizando estrategia SITA STÁNDAR 24-2 con estímulo III de Goldmann y realizándose la prueba con la corrección refractiva adecuada para cada paciente dependiendo de su refracción lejana y de su edad. Solamente se incluyeron en nuestros estudios pacientes con CV con índices de fiabilidad aceptables según los criterios de la Sociedad Europea de Glaucoma⁸⁵.

Dichos criterios son los siguientes:

- Las pérdidas de fijación no deben superar el 20-30% una vez sea localizada correctamente la mancha ciega al inicio de la prueba.
- Los falsos positivos, índice que nos señala el número de respuestas del paciente sin que le sea presentado un estímulo luminoso, no debe superar el 20-30%; de otro modo el CV puede parecer mejor de lo que en realidad es.

- Los falsos negativos tampoco deben superar el 20-30%. En este caso, un punto de sensibilidad conocida es reexaminado con un estímulo más brillante, pero el paciente no responde. Se trata de un índice de baja fiabilidad, pero también son propios de campos con daño glaucomatoso severo.

De los indicadores de daño glaucomatoso que proporciona la campimetría se recogió el defecto medio del CV comparado con el normal para un individuo de la edad del paciente, que viene dado con las iniciales MD y la desviación estándar del patrón corregido, media de la desviación de la sensibilidad en cada punto del CV e indicador global modificado según el modelo creado para el sujeto, que viene reseñada con las iniciales DSM o PSD.

Para el estudio transversal se seleccionó un CV que hubiera sido realizado en los últimos 6 meses y que cumpliera con los índices de fiabilidad anteriormente descritos, en caso de no disponer de un CV que cumpliera estos requisitos se realizó un nuevo CV. En los estudios prospectivos se realizó un CV únicamente en la exploración basal.

- **Medición de la PIO mediante TAG**

La medición de la PIO con TAG (Goldmann Applanation Tonometer, Haag Streit, Bern, Switzerland) se realizó bajo anestesia tópica con fluoresceína (Colircusi Fluotest® Alcon Cusi, Barcelona, España) y se registró la PIO de dos medidas consecutivas. Tras iluminar la punta del tonómetro con la luz cobalto de la lámpara de hendidura se apoya suavemente la punta del tonómetro sobre la córnea hasta ver aparecer los dos semicírculos, girando entonces la rueda del tonómetro hasta que los márgenes internos de los semicírculos entren en contacto entre sí. Se esperó cinco minutos entre ambas medidas para evitar la influencia de la primera medida sobre la segunda. En caso de detectar la pulsación de los semicírculos, se tomó el valor medio de la amplitud de pulsación. Se consideró como valor de la PIO por TAG la media de

los dos valores obtenidos. Las mediciones fueron realizadas por el mismo explorador enmascarado. Se comprobó la calibración del tonómetro según las directrices de la casa comercial.

- **Medición de los parámetros proporcionados por el Ocular Response Analycer (ORA)**

Con el ORA (Reichert Technologies, Depew, NY 2005, software versión 3.01) se realizaron mediciones de forma consecutiva hasta obtener 3 medidas con una calidad de la señal de aplanación de la gráfica “*waveform score*” (*WS*) proporcionada por el dispositivo con un valor ≥ 7 . Obteniéndose la media de las tres mediciones para cada uno de los parámetros proporcionados por el dispositivo: histéresis corneal (HC), presión intraocular correlacionada-Goldmann (PIOg), presión intraocular compensada-corneal (PIOcc) y factor de resistencia corneal (FCR) en una hoja de resultados proporcionada por el dispositivo. Las mediciones se realizaron sin utilizar anestesia tópica y fueron realizadas por el mismo explorador enmascarado.

- **Medición de los parámetros proporcionados por el tonómetro Corvis (Corvis ST)**

Con el Corvis ST (Oculus, Berlin 2011) se realizaron 2 medidas de forma consecutiva, obteniéndose la media de las dos medidas para cada uno de los parámetros proporcionados por el dispositivo: primer tiempo de aplanación (AT1), segundo tiempo de aplanación (AT2), primera longitud de aplanación (AL1), segunda longitud de aplanación (AL2), primera velocidad de aplanación (AV1), segunda velocidad de aplanación (AV2), tiempo de máxima concavidad (HCT), distancia pico de la máxima concavidad (PD), radio de máxima concavidad (CCR), máxima amplitud de deformidad (DA), PIOcorvis y ECC. Las mediciones se realizaron sin la necesidad de utilizar anestesia tópica y fueron realizadas por el mismo explorador enmascarado.

Esta exploración sólo se realizó en el estudio prospectivo B por no disponer del dispositivo previamente a la realización de este estudio, que fue el último en realizarse.

El orden de medida de la PIO con los distintos dispositivos (TAG, ORA y Corvis ST) se realizó de forma aleatoria, dejando transcurrir un periodo de 10 minutos entre las mediciones realizadas con un dispositivo y el siguiente.

5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó usando el programa estadístico Statview SE + Graphics (Abacus Concept Inc., Berkeley, CA), software del ordenador personal Macintosh Power Book 1400 cs/117 (Apple Computer Inc., Cupertino, CA). Los resultados se han mostrado expresados como media \pm desviación estándar (DE) tras comprobar la distribución normal de los parámetros estudiados mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el estudio de los posibles cambios de la variable principal en el tiempo se empleará un test ANOVA para medidas repetidas de un factor y para el resto de comparaciones se empleará la t de Student no pareada y de dos colas. Se realizará también un estudio de la correlación entre variables continuas mediante análisis de regresión lineal tanto simple como múltiple. El nivel de significación estadística se fijó en $p < 0.05$.

6. Diseño de los estudios

6.1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIOg (medida con ORA) con la PIO medida con el TAG (patrón oro) y la PIOcc (medida con ORA) en pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con hipotensores oculares tópicos.

Se diseñó un estudio descriptivo transversal con observador enmascarado. La muestra de este estudio está formada por 390 ojos de 390 pacientes (que hemos denominado “Estudio Transversal”) diagnosticados de GPAA o HTO en tratamiento con algún hipotensor ocular tópico que acudieron a consulta para seguimiento y se incluyen en el estudio de forma consecutiva. Se realizó un análisis de regresión lineal y una correlación de Pearson entre la PIOg y el resto de variables cuantitativas estudiadas: TAG, PIOcc, HC, FRC, ECC, DM y DSM.

6.2. Estudiar la correlación entre el ECC, la HC y los parámetros medidos con Corvis ST con la cantidad de daño glaucomatoso en el CV de pacientes recién diagnosticados de GPAA que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.

Se seleccionaron del “Estudio prospectivo B” 51 ojos (51 pacientes), que eran los que presentaban GPAA en el momento del diagnóstico y se realizó un estudio descriptivo transversal con observador enmascarado. Se realizó una correlación de Pearson entre la desviación media (DM) del CV y el resto de variables cuantitativas estudiadas: TAG, PIOcc, PIOg, HC, CRF, ECC y parámetros medidos por Corvis ST.

6.3. Estudiar las diferencias en los valores de la PIO medida mediante TAG y ORA (PIOcc) entre los pacientes con GPAA e HTO que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.

En este análisis de subgrupos se incluyeron pacientes recién diagnosticados de GPAA e HTO, y por tanto, que no habían recibido tratamiento tópico hipotensor previo. Se diseñó un estudio descriptivo transversal con observador enmascarado en el que se incluyeron 51 ojos (51 pacientes) recién diagnosticados de GPAA (obtenidos del

“Estudio prospectivo B”) y 34 ojos (34 pacientes) recién diagnosticados de HTO (obtenidos del “Estudio prospectivo A” y del “Estudio prospectivo B”). Se calculó la media, desviación estándar y rango para la PIO TAG y PIO cc en cada grupo de pacientes. Se realizó un análisis usando la t de Student no pareada de dos colas para analizar las diferencias en las medias de los valores de la PIO TAG y la PIOcc de cada uno de los dos grupos de pacientes.

6.4. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre los valores de PIO medidos mediante TAG, ORA y Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO.

Se realizó un análisis intermedio del Estudio prospectivo B. En este análisis intermedio se analizaron 59 ojos (59 pacientes) que se habían incluido en el estudio de forma consecutiva. Se evaluó tanto la PIO basal como la PIO a los tres meses de iniciar tratamiento tópico con análogos de prostaglandinas mediante TAG, ORA y Corvis ST. Se empleó un test ANOVA para medidas repetidas de un factor.

6.5. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre la HC en pacientes con GPAA o HTO.

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional de cohortes. Se seleccionaron pacientes recién diagnosticados de GPAA e HTO, y por tanto, que no habían recibido tratamiento tópico hipotensor previamente. Se realizó una visita basal en la que se evaluó la PIO TAG y se realizó un examen mediante ORA, el mismo observador enmascarado evaluó los mismos parámetros 6 meses después de iniciar el tratamiento hipotensor tópico con análogos de prostaglandinas. Se reclutaron 68 ojos (68 pacientes) que se incluyen en el estudio de forma consecutiva en el Estudio prospectivo A. Se realizó una comparación de medias mediante la t de Student para

datos no pareados seguido de una regresión lineal y posterior análisis de regresión múltiple para el estudio de la correlación entre variables continuas.

6.6. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre las propiedades biomecánicas corneales medidas con Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO.

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, de cohortes, con observador enmascarado, que pretende comparar la viscoelasticidad corneal, evaluada con ORA y con Corvis ST, antes y tras 1 mes, 3 meses y 6 meses de iniciar tratamiento tópico con PGs. Se seleccionaron pacientes recién diagnosticados de GPAA e HTO, y por tanto, que no habían recibido ningún tratamiento tópico hipotensor previamente y que fueran candidatos a tratamiento tópico con análogos de las prostaglandinas para el control de su enfermedad. Se reclutaron 67 ojos (67 pacientes) que se incluyen de forma consecutiva en el Estudio prospectivo B. Para el estudio de los posibles cambios de la variable principal en el tiempo en el grupo estudio se empleó un test ANOVA para medidas repetidas de un factor. Posteriormente se realizó un análisis de regresión múltiple para el estudio de la correlación entre variables continuas.

RESULTADOS

1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIOg (medida con ORA) con la PIO medida con el TAG (patrón oro) y la PIOcc (medida con ORA) en pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con hipotensores oculares tópicos.

La muestra de este estudio está formada por 390 ojos de 390 pacientes, 250 ojos afectados de GPAA y 140 afectados de HTO, en tratamiento tópico con hipotensores oculares, en seguimiento en la unidad de glaucoma y que fueron reclutados de forma consecutiva. La edad media del grupo es de $70,1 \pm 11,7$ años. La paquimetría media de la muestra es de $553,7 \pm 39,9 \mu\text{m}$. El valor medio de la PIO TAG es de $16,5 \pm 4,5$ mmHg. Los valores medios de los parámetros proporcionados por el ORA (HC, PIOg, PIOcc y FRC) son los que se muestran en la tabla 3. De los parámetros estudiados mediante el CV el valor medio de la DM es de $-7,4 \pm 7,0$ dB y el valor medio del DSM es de $4,8 \pm 3,3$ dB.

Parámetro	Media	Desviación Estándar
PIO g (mmHg)	20,1	9,4
PIO cc (mmHg)	21,7	11,4
FRC (mmHg)	10,4	2,2
HC (mmHg)	8,9	1,9

Tabla 3: Estadísticos descriptivos para los parámetros proporcionados por ORA (HC, PIOg, PIOcc y FRC). De cada parámetro se muestra la media y desviación estándar.

Se realizó una correlación de Pearson para analizar la correlación entre la PIOg con el resto de variables cuantitativas (tabla 4). El valor medio de la PIOg presentó una correlación débil con el ECC, HC, DM y DSM, mientras que dicha correlación fue moderada con la PIO TAG (Fig 17) y FRC y fuerte con el

parámetro PIOcc (Fig 18). El valor de r^2 y p de estas correlaciones son los que se muestran en la tabla 4.

	PIOg	
	r^2	p
PIOcc	0,9	0,0001
PIO TAG	0,41	0,0001
FRC	0,4	0,0001
HC	0,03	0,0006
DM	0,01	0,01
DSM	0,02	0,001
ECC	0,2	0,0001

Tabla 4: Correlación entre PIOg y resto de parámetros estudiados: PIOcc, PIO TAG, FRC, HC, DM, DSM y ECC. r^2 : coeficiente de correlación de Pearson, definiéndose como correlación débil $r^2 \leq 0,2$; correlación moderada $0,2 < r^2 \leq 0,6$; correlación fuerte $r^2 > 0,6$. $p < 0,05$ estadísticamente significativa.

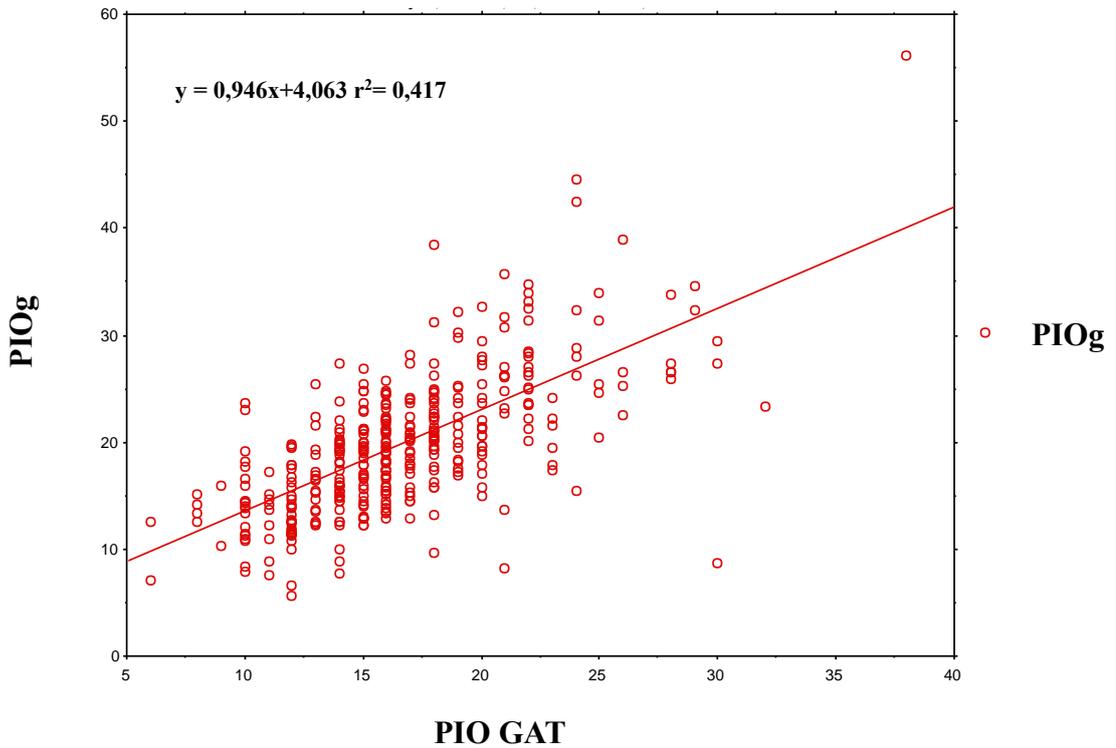


Fig 17: Diagrama de dispersión para las medidas de PIO GAT Vs. PIOg.

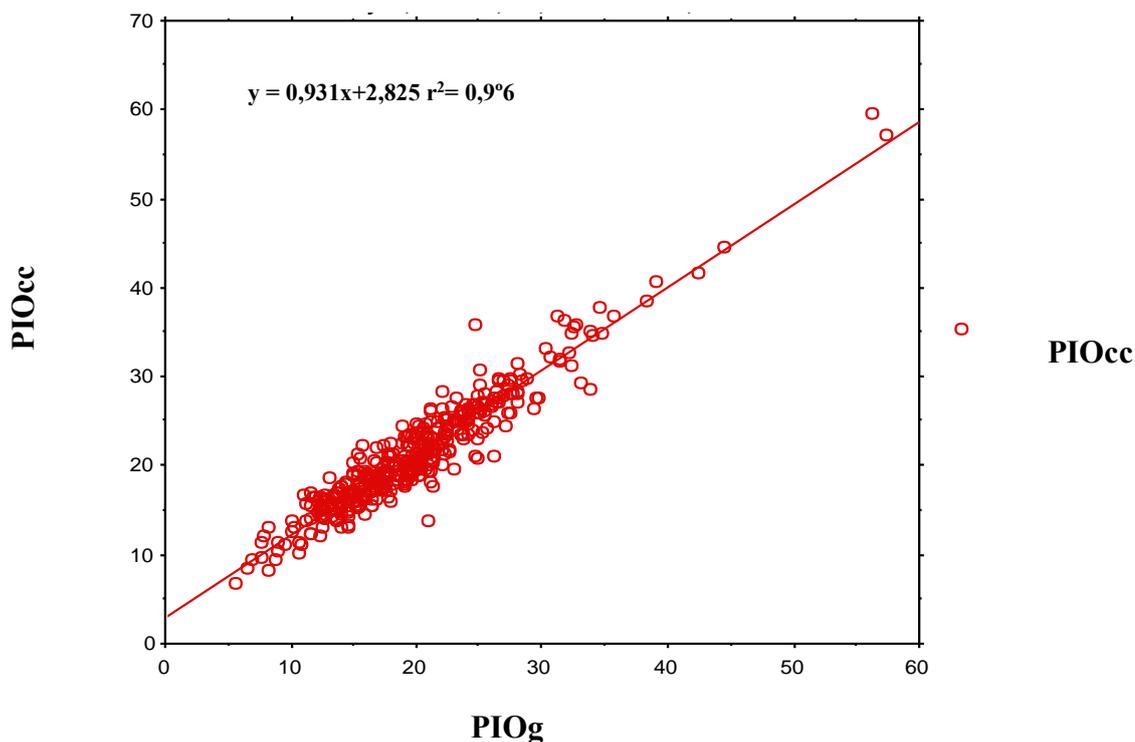


Figura 18: Diagrama de dispersión para las medidas de PIOg Vs. PIOcc

También se analizó la correlación entre la HC y el resto de variables cuantitativas, no encontrándose correlación entre la HC y la PIO TAG, el resto de correlaciones se muestra en la tabla 5, siendo todas ellas correlaciones débiles a excepción de la FRC y la PIOg con las q presenta una correlación moderada.

	HC	
	r^2	p
PIOcc	0,02	0,003
PIOg	0,3	0,0006
PIO TAG	0.007	0.009
FRC	0,25	0,0001
DM	0,01	0,01
DSM	0,02	0,01
ECC	0,13	0,001

Tabla 5: Correlación entre HC y resto de parámetros estudiados: PIOcc, PIOg, PIO TAG, FRC, DM, DSM y ECC. r^2 : coeficiente de correlación de Pearson, definiéndose como correlación débil $r^2 \leq 0,2$; correlación moderada $0,2 < r^2 \leq 0,6$; correlación fuerte $r^2 > 0,6$. $p < 0,05$ estadísticamente significativa.

2. Estudiar la correlación entre el ECC, la HC y los parámetros medidos con Corvis ST con la cantidad de daño glaucomatoso en el CV de pacientes recién diagnosticados de GPAA que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.

La muestra de este estudio está formada por 51 ojos (51 pacientes) recién diagnosticados de GPAA, y que por lo tanto no habían recibido previamente ningún tratamiento tópico hipotensor ocular. Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva.

La edad media del grupo es de $66,6 \pm 11,8$ años. La distribución por sexo es de 33 mujeres y 18 hombres. La paquimetría media de la muestra es de $546,5 \pm 35,1 \mu\text{m}$. El valor medio de la PIO TAG es de $21,6 \pm 4,4$ mmHg. Los valores medios de los parámetros proporcionados por el ORA y los proporcionados por Corvis ST son los que se muestran en la tabla 6. De los parámetros estudiados mediante el CV el valor medio de la DM es de $-3,4 \pm 3,0$ dB y el valor medio del DSM es de $4,0 \pm 2,6$ dB.

Parámetro	Media	Desviación Estándar
PIO GAT (mmHg)	21,6	4,4
PIOg (mmHg)	23,11	7,2
PIOcc (mmHg)	24,5	7,2
FRC (mmHg)	10,7	2,0
HC (mmHg)	8,9	2,3
AT1 (ms)	8,01	0,7
AT2 (ms)	20,3	0,7
AL1 (mm)	1,7	0,2
AL2 (mm)	1,8	0,3

AV1 (m/s)	0,1	0,04
AV2 (m/s)	-0,2	0,07
PIOcorvis (mmHg)	19,3	5,7
EEC Corvis (μm)	530,0	37,7
HCT (ms)	16,5	0,6
DA (mm)	0,8	0,12
PD (mm)	3,4	1,1
CCR (mm)	3,4	1,5

Tabla 6: Estadísticos descriptivos para PIO TAG (en color amarillo), valores proporcionados por ORA (en color verde) y valores proporcionados por Corvis ST (en color azul). De cada parámetro se muestra la media y desviación estándar.

Se realizó una correlación de Pearson entre la DM del CV y el resto de variables cuantitativas estudiadas. Únicamente el ECC ($r^2 = 0,08$; $p = 0,03$) y la HC ($r^2=0,16$; $p = 0,003$) presentaron una relación estadísticamente significativa con la DM. No se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa entre la DM y la PIO TAG, ni con ninguno de los parámetros estudiados de Corvis ST.

3. Estudiar las diferencias en los valores de la PIO medida mediante TAG y ORA (PIO cc) entre los pacientes con GPAA e HTO que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.

En este estudio se incluyeron 51 pacientes con GPAA y 34 pacientes con HTO que eran diagnosticados de novo y que por lo tanto no habían recibido tratamiento antiglaucomatoso previo.

La edad media del grupo de pacientes afectos de GPAA es de $66,6 \pm 11,8$ años y la de los HTO $60,0 \pm 9,3$ años. La paquimetría media es de $546,5 \pm 35,1 \mu\text{m}$ (rango 480 – 614) en los pacientes con GPAA, y de $562,6 \pm 28,6 \mu\text{m}$ en los pacientes con HTO. El valor medio de la PIO TAG es de $21,6 \pm 4,4 \text{ mmHg}$ (rango 14 – 32)

en los pacientes con GPAA, y de $26,5 \pm 3,0$ mmHg en los pacientes con HTO. Los valores medios de la PIOcc medida por ORA es de $24,5 \pm 7,2$ mmHg (rango 13,7 – 46,4) en los pacientes con GPAA y de $27,8 \pm 5,3$ mmHg en los pacientes con HTO. El valor medio de la HC es de $8,9 \pm 2,3$ mmHg (rango 6,4 – 16,1) y de $9,1 \pm 2,4$ mmHg en los pacientes afectados de GPAA e HTO respectivamente.

El valor medio de la PIO TAG y la PIOcc en ambos grupos de pacientes es el que se muestra en la tabla 7.

Se realizó un análisis usando la t de Student no pareada de dos colas para analizar las diferencias en las medias de los valores de la PIO TAG y la PIOcc de cada uno de los dos grupos de pacientes.

	PIO TAG (mmHg)	PIOcc (mmHg)	<i>p</i>
GPAA	$21,6 \pm 4,4$	$24,5 \pm 7,2$	0,0002
HTO	$26,5 \pm 3,0$	$27,8 \pm 5,3$	0,1

Tabla 7: Tabla comparativa del valor medio de PIO TAG y valor medio de PIOcc entre el grupo de pacientes con GPAA y el grupo de HTO, así como el valor de *p*.

Se encuentra un valor de PIOcc mayor que PIO TAG en ambos grupos, aunque dicha diferencia sólo es estadísticamente significativas en el grupo de GPAA ($p = 0,0002$) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de HTO ($p = 0,1$).

También se compararon las diferencias en las medias de los valores del resto de variables cuantitativas entre el grupo de pacientes con GPAA y el grupo de pacientes con HTO. Respecto a la HC no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,7$) mientras que si se encontraron diferencias en la paquimetría ($p = 0,02$) y en la edad ($p=0,007$).

4. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre los valores de PIO medidos mediante TAG, ORA y Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO.

La muestra de este estudio está formada por 59 ojos de 59 pacientes afectos de GPAA o HTO de reciente diagnóstico que inician tratamiento tópico con PGs y que fueron reclutados de forma consecutiva por la unidad de glaucoma. La edad media del grupo es de $64,08 \pm 13,27$ años. La distribución por sexo es de 33 mujeres y 26 hombres. El valor medio de la PIO TAG, PIOcc medida con ORA y de la PIOcorvis medida con Corvis ST en la exploración basal y a los 3 meses de seguimiento es el que se muestran en la tabla 8.

	Exploración Basal	Exploración a los 3 meses
PIO TAG (mmHg)	$22,25 \pm 4,87$	$15,43 \pm 3,73$
PIOcc (mmHg)	$24,28 \pm 6,78$	$17,93 \pm 4,68$
PIOcorvis (mmHg)	$19,27 \pm 5,99$	$15,50 \pm 3,26$

Tabla 8: Estadísticos descriptivos para PIO TAG, PIOcc y PIOcorvis, medidas en mmHg, en la exploración basal y a los 3 meses de haber iniciado tratamiento tópico con PGs. De cada parámetro se muestra la media y desviación estándar.

En la exploración basal se calculó la diferencia entre la PIO TAG y la PIOcc (PIO TAG vs PIO cc) encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$). También se calculó la diferencia entre la PIO TAG y la PIOcorvis (PIO TAG vs PIOcorvis) y en este caso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,9$).

También se calculó la diferencia (Δ) entre la PIO basal y la PIO a los 3 meses de iniciar tratamiento tópico con PGs para cada una de las PIOs medidas por los tres

tonómetros estudiados: TAG (PIO TAG), ORA (PIOcc) y Corvis ST (PIOcorvis).

Los resultados de dicho análisis se muestran en la tabla 9.

PIO TAG basal Δ PIO TAG 3meses	-7,48 ± 4,41 mmHg
PIOcc basal Δ PIOcc 3meses	-6,83 ± 7,48 mmHg
PIOcorvis basal Δ PIOcorvis 3meses	-4,65 ± 6,09 mmHg

Tabla 9: Diferenciales (Δ) entre las PIO TAG, PIOcc y PIOcorvis basales y las PIO TAG, PIOcc y PIOcorvis a los 3 meses de iniciar tratamiento tópico con PGs.

5. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre la HC en pacientes con GPAA o HTO.

En el presente estudio se incluyeron 68 ojos de 68 pacientes con GPAA o HTO que no habían recibido ningún tratamiento hipotensor ocular previo. Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva. La edad media es de $68,35 \pm 9,42$ años (rango 48 - 82). La distribución por sexo es de 41 mujeres y 27 hombres. La paquimetría media de la muestra es $551,9 \pm 34,8$ μm. El valor medio de la PIO TAG y de los parámetros proporcionados por ORA (HC, FRC, PIOg y PIOcc) en la exploración basal y a los 6 meses de haber iniciado tratamiento con PGs son los que se muestran en la tabla 10.

	Exploración Basal	Exploración a los 6 meses
PIO TAG (mmHg)	19,80 ± 5,20	15,6 ± 3,35
HC (mmHg)	8,96 ± 2,30	9,79 ± 1,97
FRC (mmHg)	11,01 ± 2,13	10,82 ± 1,88
PIOg (mmHg)	23,25 ± 14,53	18,68 ± 4,91

PIOcc (mmHg)	23,20 ± 7,90	19,41 ± 5,25
---------------------	--------------	--------------

Tabla 10: Estadísticos descriptivos para PIO TAG, HC, FRC, PIOg y PIOcc en la exploración basal y a los 6 meses de haber iniciado tratamiento tópico con PGs. De cada parámetro se muestra la media y desviación estándar.

Tras el análisis estadístico mediante t de Student para datos no pareados seguido de una regresión lineal se encontró un aumento estadísticamente significativo ($p=0,0001$) de la HC, pasando desde un valor de $8,96 \pm 2,30$ mmHg en la exploración basal, hasta un valor de $9,79 \pm 1,97$ mmHg a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento con PGs. Además se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la reducción de la PIO TAG y la HC basal ($p = 0.01, r = 0.24, r^2 = 0.06$), también entre el descenso de PIOg ($p = 0.0001, r = 0.51$ y $r^2 = 0.26$) y el descenso de la PIOcc ($p = 0.0001, r = 0.056$ y $r^2 = 0.31$), entre el incremento de HC y la HC basal ($p = 0.0001, r = 0.64, r^2 = 0.41$), entre el incremento de HC y la PIO TAG basal ($p = 0.001, r = 0.32, r^2 = 0.10$) y entre el incremento de HC y el descenso de PIO GAT ($p = 0.0007, r = 0.34, r^2 = 0.11$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.5$) entre el incremento de HC y el ECC Basal. En el posterior estudio de regresión múltiple se encontró que el incremento de HC se correlacionó únicamente de forma significativa con la PIO TAG basal ($p = 0.001$), y la correlación entre el descenso de PIO TAG y la HC basal no resultó estadísticamente significativa.

6. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre las propiedades biomecánicas corneales medidas con Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO.

En este estudio se incluyeron 67 ojos de 67 pacientes, 51 pacientes con GPAA y

16 pacientes con HTO que eran diagnosticados de novo y que por lo tanto no habían recibido tratamiento antiglaucomatoso previamente. Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva.

La edad media es de $65,01 \pm 11,41$ años. La distribución por sexo es de 41 mujeres y 26 hombres. La paquimetría media de la muestra es de $551,9 \pm 34,8$ μm . El valor medio de la PIO TAG basal es de $22,9 \pm 4,7$ mmHg. De los parámetros estudiados mediante el CV en la exploración basal el valor medio de la DM es de $-2,7 \text{ dB} \pm 2,9$ y el valor medio del DSM es de $3,5 \pm 25$ dB. Los valores medios de los parámetros proporcionados por el Corvis ST en la exploración basal, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses son los que se muestran en la tabla 11.

Parámetro	Examinación basal	Examinación al mes	Examinación a los 3 meses	Examinación a los 6 meses
AT1 (ms)	$8,05 \pm 0,70$	$7,60 \pm 0,65$	$7,45 \pm 0,41$	$7,48 \pm 0,48$
AT2 (ms)	$20,31 \pm 0,65$	$20,82 \pm 0,54$	$20,90 \pm 0,46$	$20,91 \pm 0,43$
AL1 (mm)	$1,78 \pm 0,19$	$1,78 \pm 0,23$	$1,79 \pm 0,24$	$1,79 \pm 0,26$
AL2 (mm)	$1,85 \pm 0,37$	$1,89 \pm 0,40$	$1,82 \pm 0,38$	$1,83 \pm 0,39$
AV1 (m/s)	$0,12 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,03$
AV2 (m/s)	$-0,26 \pm 0,07$	$-0,31 \pm 0,08$	$-0,32 \pm 0,08$	$-0,32 \pm 0,07$
PIO corvis (mmHg)	$19,57 \pm 5,49$	$16,29 \pm 4,97$	$15,20 \pm 2,97$	$15,46 \pm 3,44$
HCT (ms)	$16,52 \pm 0,60$	$16,67 \pm 0,47$	$16,47 \pm 0,57$	$16,43 \pm 0,50$
DA (mm)	$0,86 \pm 0,11$	$0,95 \pm 0,13$	$0,97 \pm 0,10$	$0,97 \pm 0,11$
PD (mm)	$3,42 \pm 1,17$	$4,10 \pm 1,12$	$3,78 \pm 1,25$	$3,58 \pm 1,26$
CCR (mm)	$8,52 \pm 1,53$	$8,16 \pm 1,04$	$8,20 \pm 1,00$	$8,30 \pm 1,12$

Tabla 11: Estadísticos descriptivos de los valores proporcionados por Corvis ST: AT1 (primer tiempo de aplanación), AT2 (segundo tiempo de aplanación), AL1 (primera longitud de aplanación), AL2 (segunda longitud de aplanación), AV1 (primera velocidad de aplanación), AV2 (segunda velocidad de aplanación), PIOcorvis, HCT (tiempo de máxima concavidad), DA (máxima amplitud de deformidad), PD (distancia pico de la máxima concavidad), CCR (radio de máxima concavidad). De cada parámetro se muestra la media y desviación estándar.

Para el estudio de los cambios en el tiempo de las variables estudiadas se emplea un test ANOVA para medidas repetidas de un factor, tras comprobar las propiedades de "homogeneidad" y la "esfericidad" de las varianzas.

- Al mes de iniciar tratamiento se observaron cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en las siguientes variables:
 - PIOcorvis ($p = 0,01$)
- A los 3 meses de iniciar tratamiento se observaron cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en las siguientes variables:
 - AT1 ($p = 0,001$)
 - AT2 ($p = 0,001$)
 - PIOcorvis ($p = 0,001$)
 - DA ($p = 0,0003$)
- A los 6 meses de iniciar tratamiento se observaron cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en las siguientes variables:
 - AT1 ($p = 0,03$)
 - AT2 ($p = 0,02$)
 - AV1 ($p = 0,003$)
 - PIO corvis ($p = 0,03$)
 - DA ($p = 0,0002$)
 - PD ($p = 0,03$)
 - CCR ($p = 0,03$)

En el posterior estudio de regresión múltiple se encontró que el descenso de PIO TAG a los 6 meses de iniciar el tratamiento con PGs se correlacionó de forma significativa con AT1 ($p = 0.0005$, $r^2 = 0.17$), AT2 ($p = 0.01$, $r^2 = 0.09$), PIOcorvis ($p = 0.0001$, $r^2 = 0.20$)

y con la DA ($p = 0.01$, $r^2 = 0.08$). En la Figura 19 se muestra que cuanto mayor es el descenso de PIO GAT mayor es el aumento de la DA.

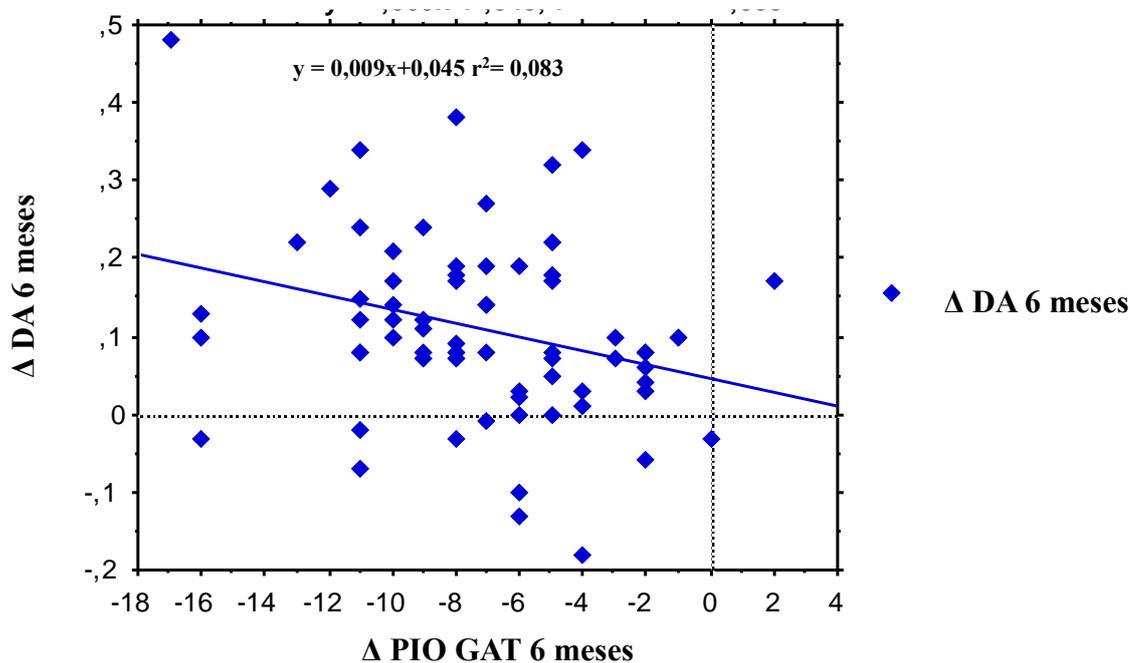


Fig 19: Diagrama de dispersión: Δ PIO GAT 6 meses Vs. Δ DA 6 meses.

En el caso de los tiempos de aplanación medidos por Corvis ST cuanto mayor es el descenso de PIO GAT más corto es AT1 y más largo es AT2 (Fig 20 y 21 respectivamente).

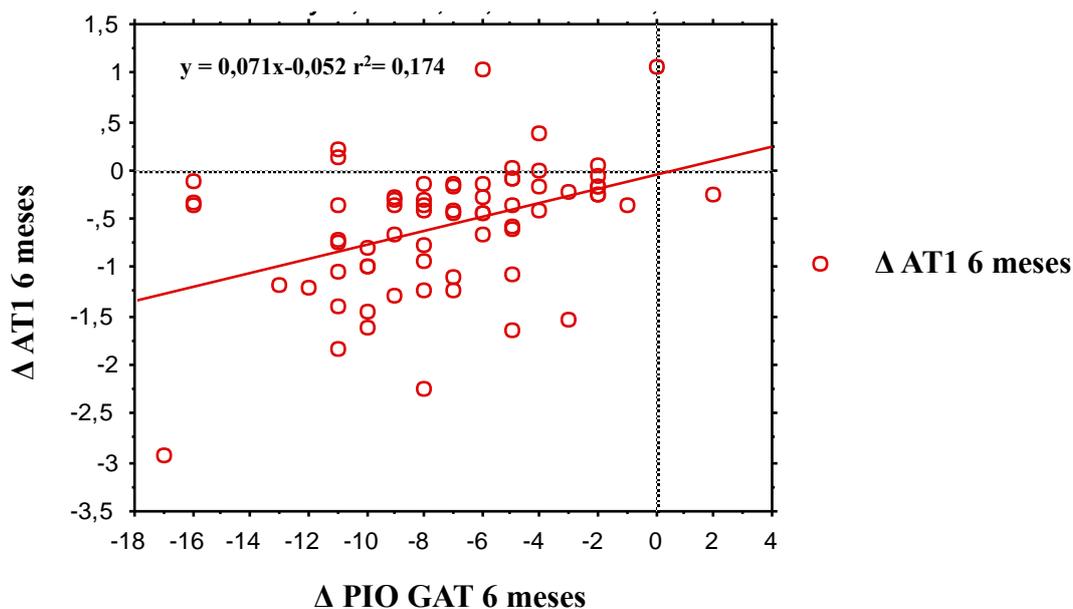


Fig 20: Diagrama de dispersión: Δ PIO GAT 6 meses Vs Δ AT1 6 meses.

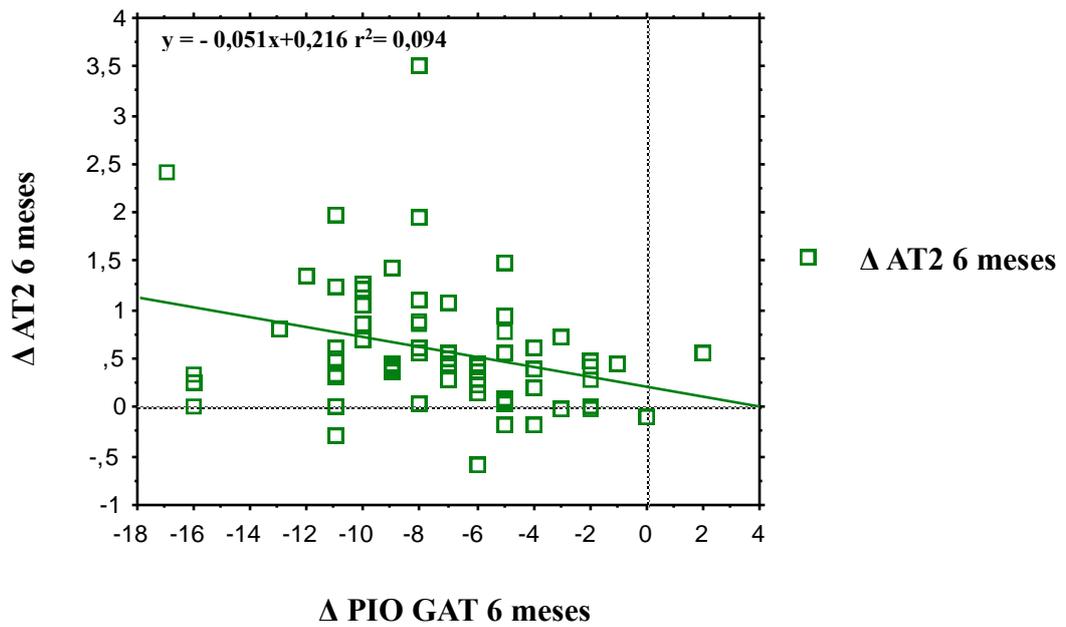


Fig 21: Diagrama de dispersión: Δ PIO GAT 6 meses Vs Δ AT2 6 meses.

También se encontró que el descenso de PIOcc a los 6 meses de iniciar el tratamiento con PGs presentó una correlación estadísticamente significativa con los siguientes parámetros: AT1 ($p = 0.001$, $r^2 = 0.34$), AT2 ($p = 0.001$, $r^2 = 0.25$), AV1 ($p = 0.005$, $r^2 = 0.11$), PIOcorvis ($p = 0.001$, $r^2 = 0.33$) y con la DA ($p = 0.001$, $r^2 = 0.32$). Las Figuras 22, 23, 24 y 25 muestran gráficamente estas correlaciones.

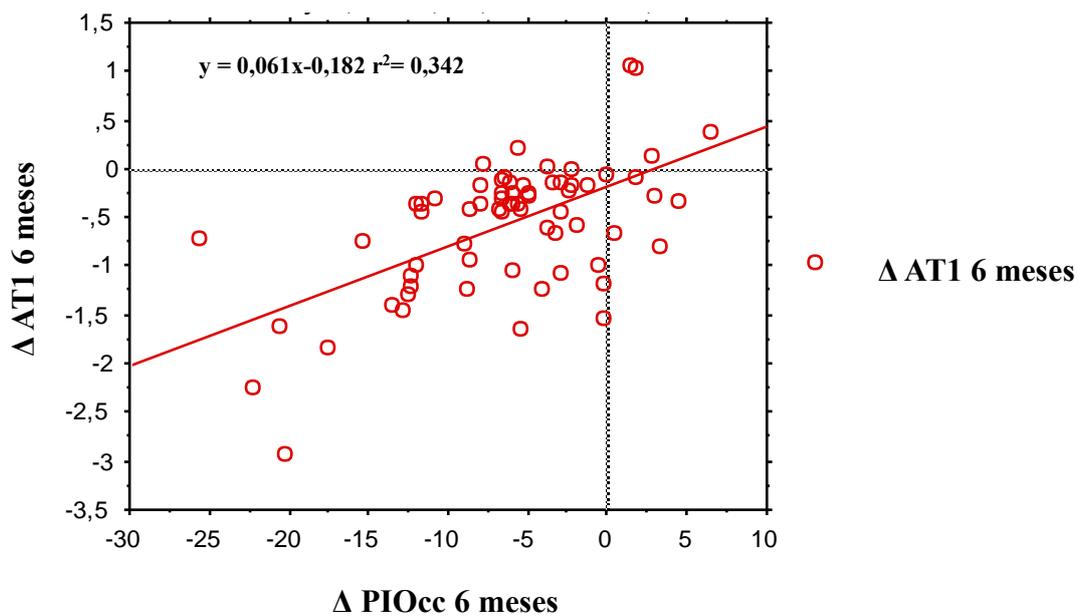


Fig 22: Diagrama de dispersión: Δ PIOcc 6 meses Vs. Δ AT1 6 meses.

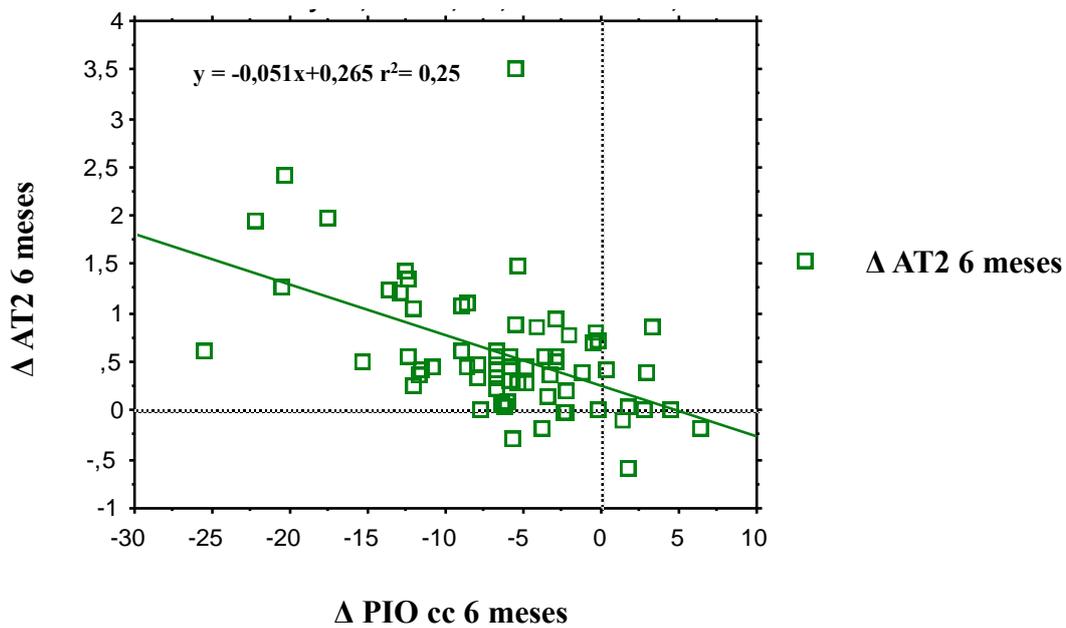


Fig 23: Diagrama de dispersión: Δ PIOcc 6 meses Vs. Δ AT2 6 meses.

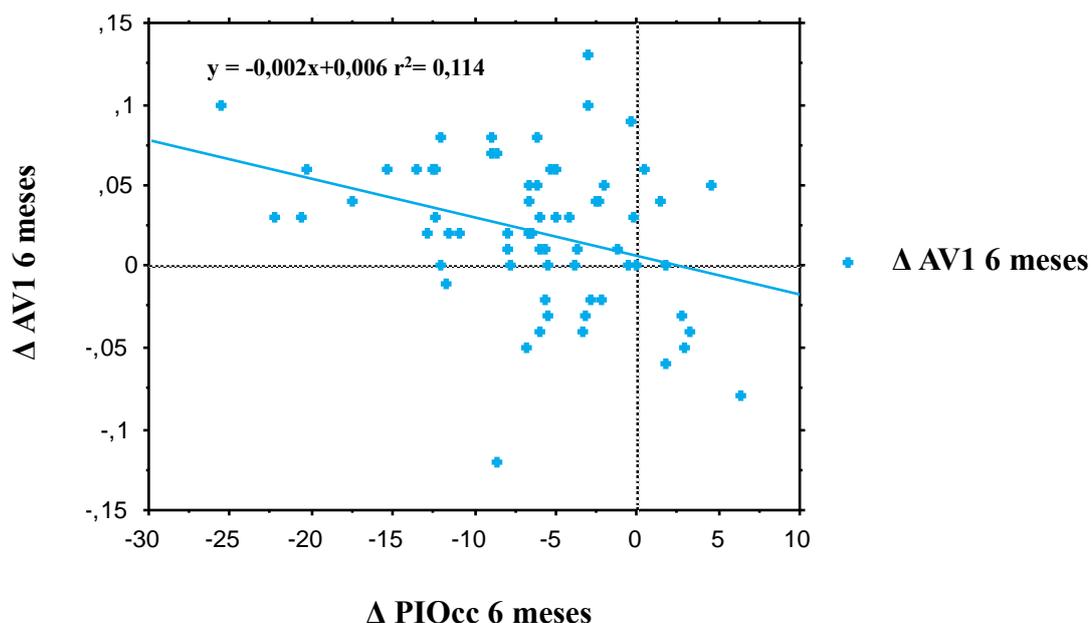


Fig 24: Diagrama de dispersión: Δ PIOcc 6 meses Vs. Δ AV1 6 meses.

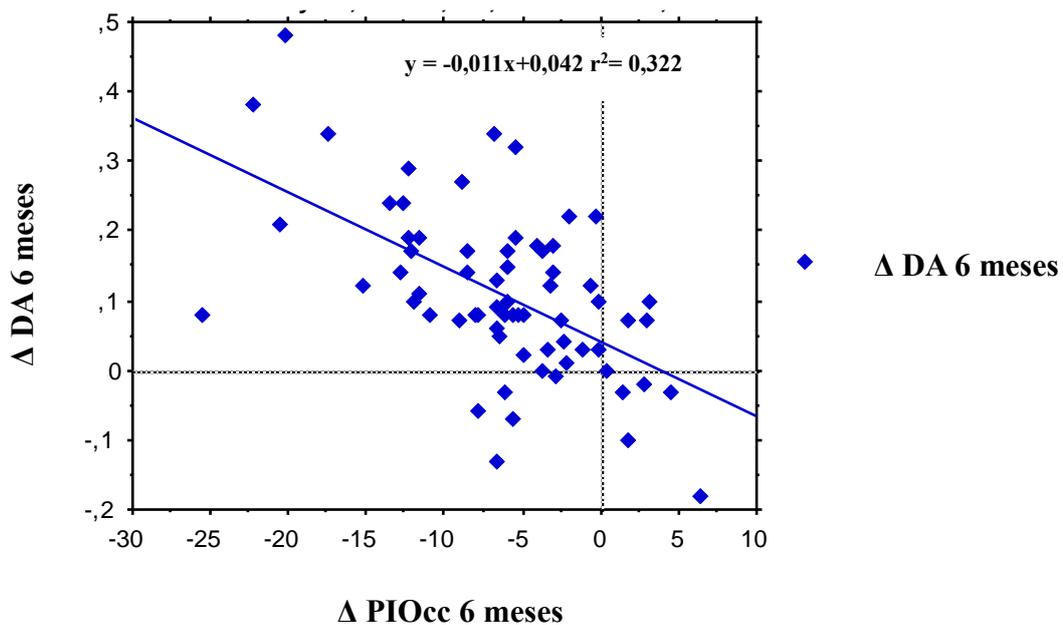


Fig 25: Diagrama de dispersión: Δ PIOcc 6 meses Vs. Δ DA 6 meses.

El descenso de PIOg se correlación de forma significativa con el AT1 ($p = 0.001$, $r^2 = 0.45$) (Fig 26), AT2 ($p = 0.0001$, $r^2 = 0.26$) (Fig 27), AV1 ($p = 0.003$, $r^2 = 0.12$), PIO corvis ($p = 0.0001$, $r^2 = 0.44$), y con la DA ($p = 0.0001$, $r^2 = 0.40$) (Fig 28).

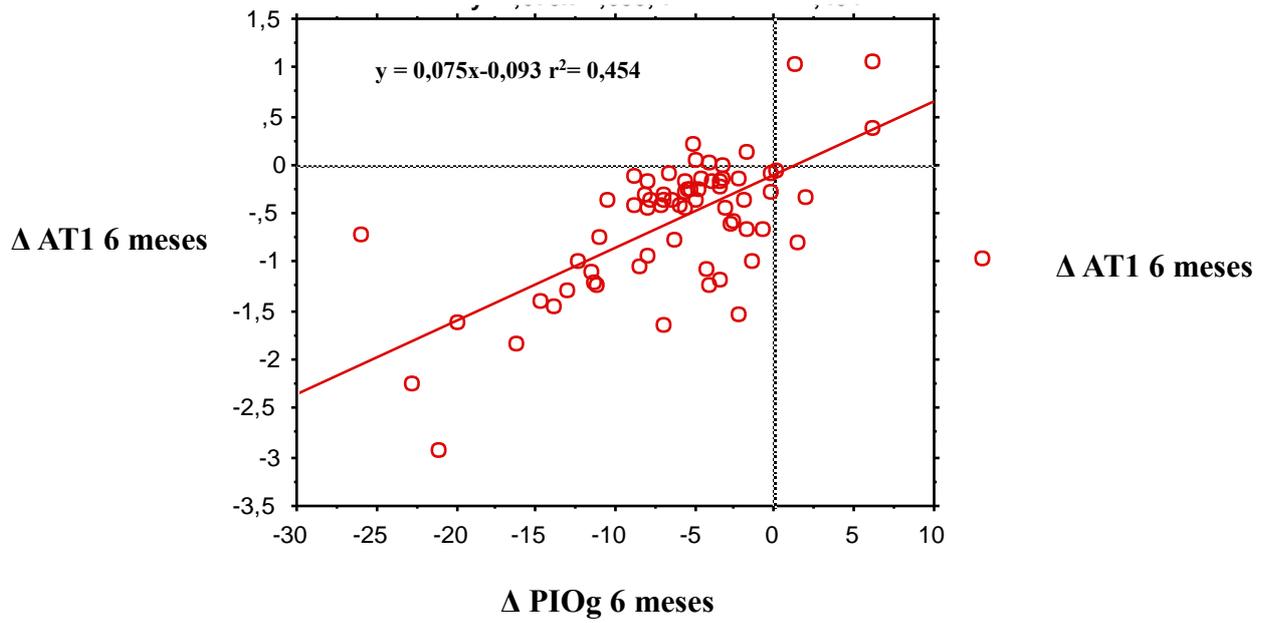


Fig 26: Diagrama de dispersión: Δ PIOg 6 meses Vs. Δ AT1 6 meses.

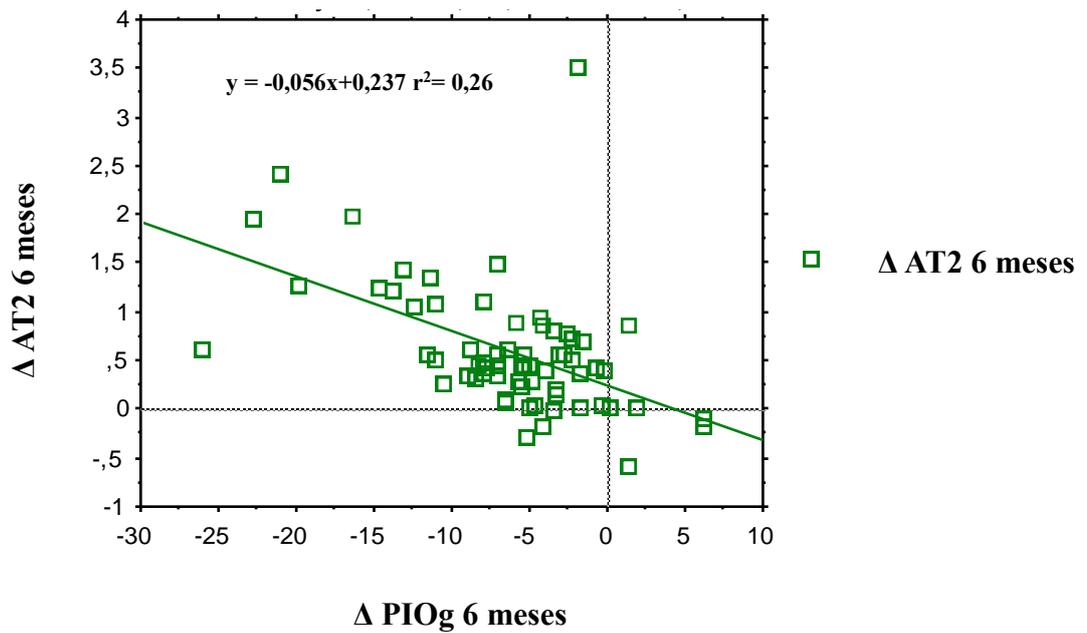


Fig 27: Diagrama de dispersión: Δ PIOg 6 meses Vs Δ AT2 6 meses.

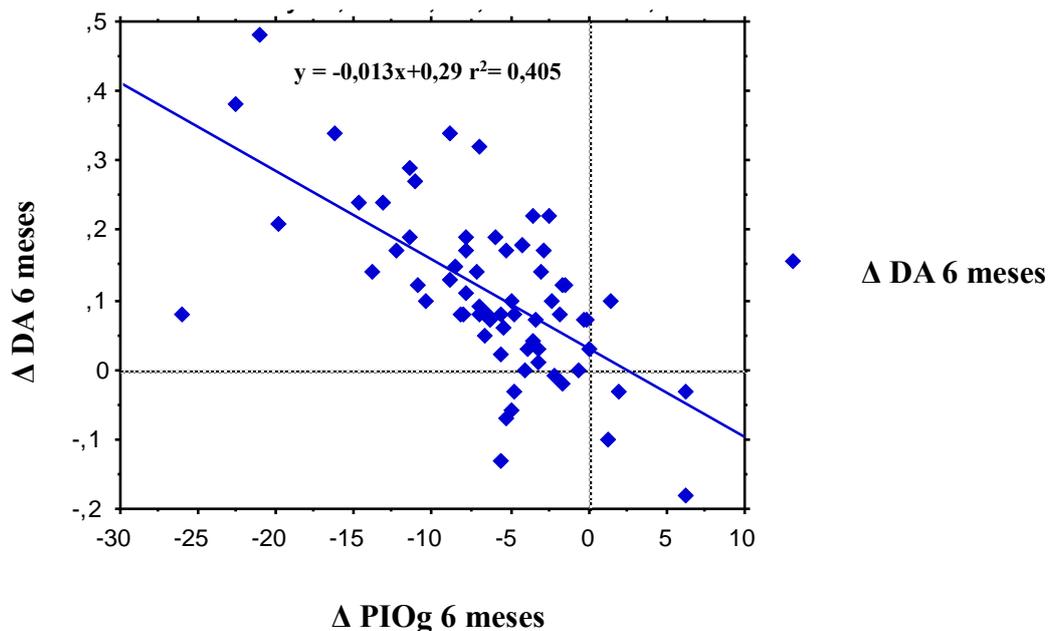


Fig 28: Diagrama de dispersión: Δ PIOg 6 meses Vs. Δ DA 6 meses.

Por último, el descenso de PIOcorvis se correlación de forma significativa con el AT1 ($p = 0.001$, $r^2 = 0.98$) (Fig 29), AT2 ($p = 0.0001$, $r^2 = 0.52$) (Fig 30), AV1 ($p = 0.003$, $r^2 = 0.12$), PIOcorvis ($p = 0.0001$, $r^2 = 0.61$) y con la DA ($p = 0.001$, $r^2 = 0.60$) (Fig 31).

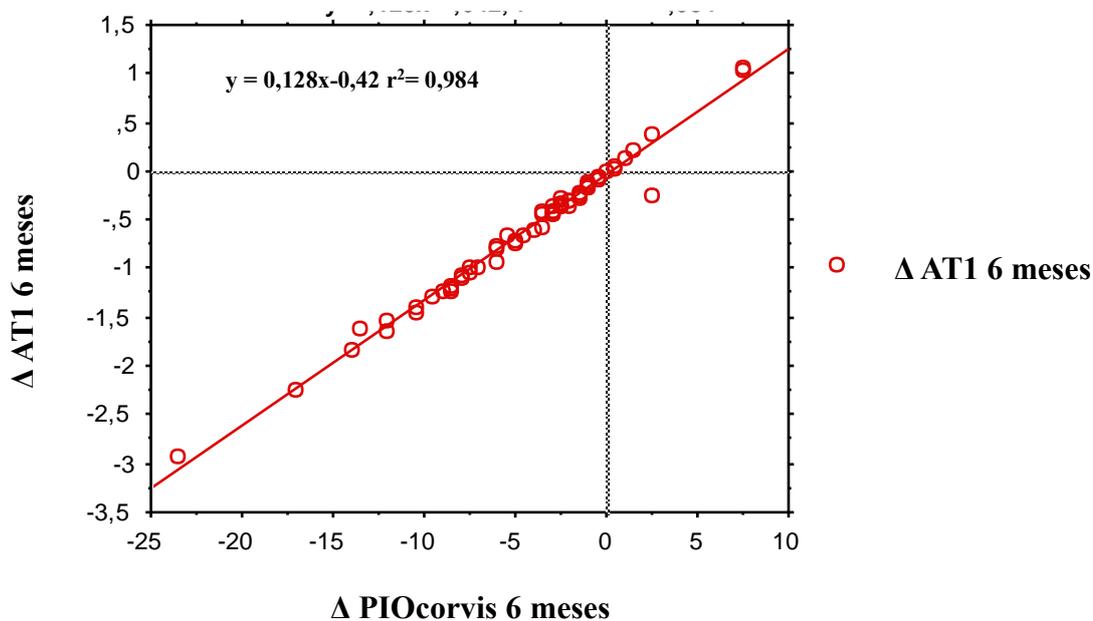


Fig 29: Diagrama de dispersión: Δ PIOcorvis 6 meses Vs. Δ AT1 6 meses.

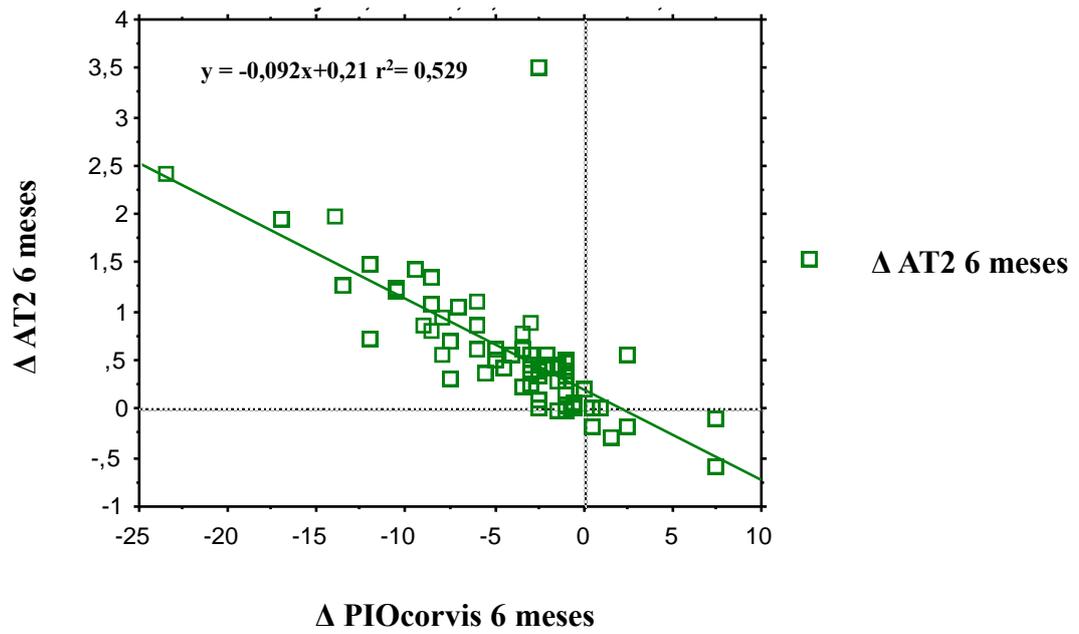


Fig 30: Diagrama de dispersión: Δ PIOcorvis 6 meses Vs. Δ AT2 6 meses.

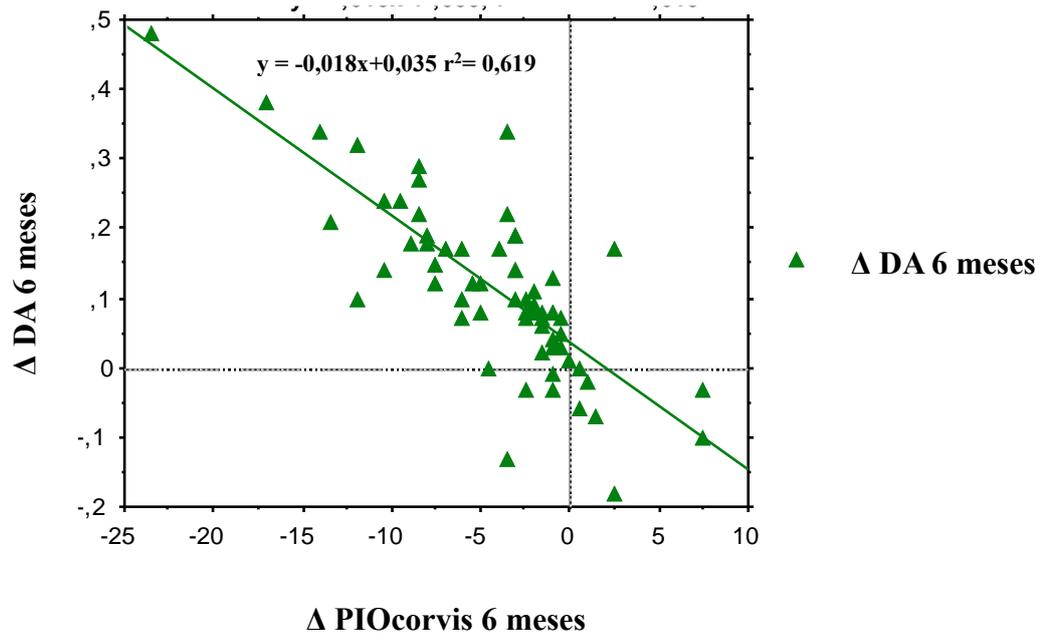


Fig 31: Diagrama de dispersión: Δ PIOcorvis 6 meses Vs. Δ DA 6 meses.

DISCUSIÓN

1. Estudiar la correlación entre la medida de la PIOg (medida con ORA) con la PIO medida con el TAG (patrón oro) y la PIOcc (medida con ORA) en pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con hipotensores oculares tópicos.

Con los datos obtenidos, observamos que la PIOg se correlaciona más con la PIOcc que con la PIO TAG en pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con hipotensores oculares tópicos. Esto sugiere, que la PIOg, medida por ORA, no se puede considerar equivalente a la PIO TAG en pacientes glaucomatosos que reciben tratamiento con hipotensores tópicos. Nuestros resultados difieren con los de estudios previos que describen una buena correlación de la PIOg y PIO TAG, tanto en pacientes adultos^{251,252}, como en niños³⁶⁵. Sin embargo, hay que destacar que la población muestral de dichos estudios sólo incluye población sana, mientras que nuestro trabajo se lleva a cabo en pacientes afectados de GPAA o HTO que están sometidos a tratamiento con hipotensores oculares tópicos. Son pocos los trabajos que analizan la correlación entre la PIO medida por ORA y la PIO TAG en pacientes glaucomatosos, así Broman y col.²⁵³ en un estudio que incluía 230 pacientes afectados de glaucoma describen una fuerte correlación entre la PIO TAG y la PIO medida por ORA ($r = 0,85$), aunque en este trabajo no se distingue entre PIOg y PIOcc. En nuestro estudio encontramos una fuerte correlación entre PIOg y PIOcc ($p = 0,0001$ $r^2 = 0,9$). Nuestros datos concuerdan con los del estudio de Martínez de la Casa y col. que incluía una muestra más reducida, de 48 ojos, en los que también se encontraba una alta correlación entre PIOg y PIOcc en pacientes glaucomatosos³⁶⁶.

Como se explicó en la introducción, es bien conocido que las propiedades

biomecánicas corneales influyen en la precisión de la medida de la PIO mediante TAG. Por esta razón han surgido nuevos tonómetros, como el ORA, capaz de determinar parámetros biomecánicos corneales, como la HC y el FRC, y capaz de proporcionar una PIO, la PIOcc, teóricamente corregida por dichos parámetros y una PIO teóricamente equivalente a la PIO TAG, la PIOg. El hecho de que la PIOcc y la PIOg presenten una alta correlación en nuestro estudio, hace pensar que esta corrección no sea suficiente, al menos en pacientes glaucomatosos en tratamiento hipotensor con una HC por debajo del valor medio en población sana. El valor medio de la HC en nuestro estudio fue de $8,90 \pm 1,9$ mmHg, valor similar al de otros estudios donde se describen valores de $8,96$ mmHg²⁹⁰ y $8,8$ mmHg³⁶⁶ en pacientes glaucomatosos. Se trata de valores de HC menores a los encontrados en pacientes sanos en los que el valor medio de la HC varía entre $10,07$ y $10,24$ mmHg²²⁴. Un valor disminuido de HC suele asociarse a una disminución de la rigidez corneal. Estos resultados pueden ser de mucha relevancia clínica a la hora de determinar el mejor método tonométrico para determinar la PIO “verdadera” en pacientes glaucomatosos que presentan una demostrada modificación de sus propiedades biomecánicas corneales. Por todo ello, son necesarios un mayor número de estudios prospectivos para saber si alguna de las medidas que nos proporciona el ORA es más exacta que la PIO mediante TAG en pacientes que están recibiendo tratamiento tópico hipotensor ocular.

- 2. Estudiar la correlación entre el ECC, la HC y los parámetros medidos con Corvis ST con la cantidad de daño glaucomatoso en el CV de pacientes recién diagnosticados de GPAA que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.**

Los resultados obtenidos muestran que de los parámetros estudiados como la TAG, paquimetría ultrasónica, ORA y Corvis ST, en pacientes diagnosticados de GPAA que no habían recibido tratamiento previamente con fármacos antiglaucomatosos, sólo la HC y el ECC muestran una correlación estadísticamente significativa con el daño campimétrico medido mediante MD, y por lo tanto, son los únicos factores que podrían servir para predecir el defecto en el CV en estos pacientes.

Hay que destacar que la PIO ha sido el factor de riesgo principal y más estudiado para el desarrollo y progresión del glaucoma y además es conocido que los pacientes con mayor daño campimétrico inicial necesitan una mayor disminución de PIO³⁶⁷. Sin embargo, desde que se demostrara que el ECC es un factor de riesgo de progresión de glaucoma independiente de la PIO⁶¹, el número de trabajos que estudian la importancia del ECC y de otras propiedades corneales, como las propiedades biomecánicas, en el daño glaucomatoso de pacientes con GPAA se ha visto incrementado^{368,291}.

La HC como marcador de progresión en el daño glaucomatoso ya ha sido sujeto de estudio en trabajos previos y los resultados de estos estudios concuerdan con el nuestro a la hora de confirmar a la HC como predictor de daño campimétrico en pacientes con GPAA²⁹².

Destacar de nuestros resultados que se encontró una mayor correlación entre HC y DM que entre ECC y DM, resultados similares a los de estudios previos que han mostrado que una menor HC se correlaciona más que el ECC con la progresión en el CV^{291,294} en pacientes glaucomatosos.

Lo novedoso de nuestros resultados es que, a diferencia de todos los referenciados anteriormente, el presente estudio se realiza en pacientes que no han recibido

previamente ningún tratamiento hipotensor tópico y entre los parámetros estudiados también se incluyen los proporcionados por el Corvis ST. En nuestra opinión este aspecto es importante ya que los tratamientos tópicos con hipotensores pueden ser uno de los factores que modifiquen las propiedades biomecánicas corneales y por tanto pueden ser un sesgo importante en todos aquellos estudios^{276,291,294} que incluyen pacientes que ya han recibido tratamiento hipotensor tópico. Respecto a los parámetros estudiados por Corvis ST no encontramos que ninguno de ellos se correlacionara con la DM. Una posible explicación podría ser que a diferencia del ORA, el Corvis ST parece medir parámetros más relacionados con la elasticidad corneal que con las propiedades viscoelásticas corneales²⁶⁵. Actualmente todavía son pocos los estudios que evalúan los parámetros proporcionados por Corvis ST en pacientes glaucomatosos^{267,268,369} y, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este es el primer estudio que intenta determinar si alguno de los parámetros del mismo puede ser un factor predictor del daño en el CV de estos pacientes.

Por otro lado destacar que en nuestros resultados no hemos encontrado correlación entre la DM y la PIO TAG, ni entre la DM y la PIOg, la PIOcc o la PIOcorvis. Chee y col.²⁹⁴ también describen que es la HC, y no la PIO basal, la que se correlaciona con la progresión en el daño estructural en pacientes glaucomatosos, destacando una vez más que también en este caso el estudio incluía pacientes con tratamiento hipotensor tópico. La relación entre la PIO y las propiedades biomecánicas corneales es controvertida. Así se postula que una PIO elevada puede modificar las propiedades biomecánicas corneales²⁸⁹, pero existen trabajos²⁹⁰ en los que se ha encontrado que los cambios en la HC tras el descenso de la PIO inducido por tratamiento tópico con PGs estaba débilmente

correlacionado con el descenso de PIO TAG. Por todo ello son necesarios más estudios que intenten explicar mejor la relación entre la PIO y las propiedades BMC y que tengan en cuenta factores como el tratamiento con hipotensores tópicos, que pueden modificar ambas.

3. Estudiar las diferencias en los valores de la PIO medida mediante TAG y ORA (PIO cc) entre los pacientes con GPAA e HTO que no han recibido tratamiento tópico antiglaucomatoso previamente.

Nuestros resultados muestran que la PIOcc fue significativamente mayor que la PIO TAG en pacientes recién diagnosticados de GPAA ($p = 0,0002$) mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tonómetros en los pacientes con HTO ($p=0,1$). Estos resultados conducen a concluir que la PIO TAG en pacientes con GPAA que no han recibido tratamiento antiglaucomatoso previo parece infraestimar la PIO real, mientras que la PIO TAG parece ser más exacta en pacientes HTO sin tratamiento antiglaucomatoso previo. Como ya se ha descrito previamente, el ORA determina unos valores de PIO teóricamente equivalentes a la PIO TAG (PIOg) y unos valores de PIO que estarían menos influenciados por las propiedades BMC (PIOcc). Precisamente la diferencia de estos valores sería la aportación del dispositivo a la estimación de una PIO más real y la PIOcc sería de especial utilidad en aquellos pacientes que presentan un deterioro o alteración de sus propiedades biomecánicas, como puede ser el caso de los pacientes glaucomatosos. Varios estudios previos describen una buena correlación de la PIOcc y la PIOg con la PIO TAG en pacientes sanos^{252,370}. Pero al igual de lo que sucedía con la PIOg y que se ha comentado previamente en el primer apartado de esta discusión, son pocos los trabajos que correlacionan

la PIO TAG con la PIOcc en pacientes glaucomatosos. Morita y col.²⁸⁷ estudian la PIO mediante TAG y ORA en 30 pacientes sanos y en 30 pacientes afectados de GNT, concluyendo que la PIOcc es significativamente más elevada que la PIO TAG en pacientes afectados de GNT y que esta diferencia no se encontró en los pacientes sanos. Estos datos concuerdan con los obtenidos en otro estudio³⁷¹ que divide a los pacientes en pacientes sanos, pacientes con glaucoma de tensión normal (GNT) y pacientes con glaucoma de tensión elevada, describiendo también una PIOcc más elevada que la PIO TAG en pacientes con GNT, no encontrando esta diferencia en el grupo de pacientes sanos ni en los pacientes con glaucoma de tensión elevada. En este último estudio, al igual que en nuestro estudio, se incluían pacientes diagnosticados de glaucoma de novo y que por tanto no habían recibido tratamiento antiglaucomatoso previamente. Estos resultados concuerdan con los de nuestro estudio a la hora de indicar una posible infraestimación de la PIO TAG en pacientes glaucomatosos que no han recibido tratamiento hipotensor ocular previo. En los estudios mencionados sólo se encuentra este hallazgo en el caso de pacientes con GNT. Sin embargo, en nuestro estudio confirmamos que este hallazgo es extensible al grupo de pacientes afectados de GPAA. Aunque existen estudios que han encontrado una mayor diferencia entre PIOcc y PIO TAG en pacientes glaucomatosos en comparación con pacientes sanos^{372,373}, estos estudios incluyen pacientes que ya estaban en tratamiento con PGs, pudiendo resultar esto un sesgo debido al efecto que las PGs pueden tener sobre las propiedades BMC, además, se ha descrito que a menor HC mayor es la diferencia entre PIO TAG y PIOcc en pacientes glaucomatosos³⁷⁴. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,7$) respecto a la HC. Esto sugiere que además de la HC deben

existir otros parámetros biomecánicos en los pacientes glaucomatosos diferentes a los que presentan los pacientes con HTO que determinan una menor precisión de la PIO TAG. Estos resultados podrían tener relevancia clínica a la hora de aportar un mayor conocimiento sobre la determinación de la “PIO real” en pacientes glaucomatosos. Serían necesarios más estudios prospectivos que incluyan un mayor número de pacientes que ayuden a entender las complejas relaciones entre PIO, tonometría y propiedades BMC.

4. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre los valores de PIO medidos mediante TAG, ORA y Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO.

Con este estudio se pretende analizar si la PIO medida con TAG, ORA y Corvis ST se modifica en la misma magnitud con los tres tonómetros después de 3 meses de tratamiento tópico con PGs en pacientes recién diagnosticados de GPAA o HTO y que por tanto no habían recibido tratamiento tópico hipotensor previo. Los datos analizados muestran que no existe una diferencia estadísticamente significativa en el descenso de PIO inducido por el tratamiento tópico con PGs medido con TAG (PIO TAG) o con tonómetro ORA (PIOcc), mientras que sí encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el descenso de PIO medido mediante Corvis ST ($p=0,0001$). Con estos resultados podemos concluir que la medida de descenso de PIO inducido por PGs es diferente dependiendo del tonómetro usado.

Como ya se explicó en la introducción, actualmente las PGs son el tratamiento de primera elección en aquellos pacientes con glaucoma o HTO que precisan hipotensores oculares⁸⁵. El aumento de interés en el estudio de la BMC en pacientes glaucomatosos nos ha permitido conocer que el tratamiento con PGs

parece modificar alguna de las propiedades biomecánicas corneales. Así Panos y col.⁸⁰ en un estudio prospectivo que incluía 100 ojos de pacientes afectos de GPAA que iniciaban tratamiento con Tafluprost observaron que se producía un descenso del ECC, y que no existía una correlación entre la magnitud del adelgazamiento corneal y el descenso de la PIO. Además se ha publicado un estudio en animales en el que se observa una mayor compresibilidad corneal en ojos de conejo en tratamiento con PGs²³⁴. En este sentido, también se han descrito modificaciones en algunos de los parámetros de BMC estudiados por ORA y por Corvis ST, los dos únicos dispositivos actualmente capaces de obtener parámetros relacionados con la BMC *in vivo* en pacientes tratados con PGs, así mediante ORA se ha descrito un aumento de la HC tras el descenso de PIO inducido por el tratamiento con PGs¹⁰⁷ y con el Corvis ST se ha descrito una menor deformabilidad corneal en pacientes con glaucoma^{267,268,296}, aunque en este último caso los estudios no estaban diseñados concretamente para detectar dichos cambios en la deformabilidad corneal tras el tratamiento con PGs, pero sí que incluían pacientes en tratamiento con PGs^{268,270}.

Por tanto, si al hecho de que las PGs parecen modificar alguna de las propiedades BMC le sumamos el hecho de que la precisión de la TAG se ve afectada por las propiedades BMC²²⁸ como ya ha sido comentado previamente, consideramos que el estudio de diferentes dispositivos tonométricos antes y después de iniciar tratamiento con PGs podría resultar relevante clínicamente ya que la medida de la PIO en el seguimiento de pacientes glaucomatosos o HTO en tratamiento hipotensor tópico es de gran importancia en la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento no existen estudios que analicen distintos tipos de tonometrías antes y después de iniciar tratamiento

tópico con PGs. Sí existen trabajos en los que se estudia la diferencia entre la PIO TAG y la PIOcc en pacientes glaucomatosos, así Costin y col.³⁷² en un estudio de casos y controles incluía 13 ojos de pacientes con GPAA y 15 ojos sin glaucoma y analizaban y comparaban las diferencias entre la TAG y PIOcc en ambos grupos, dentro del grupo con GPAA un 84% estaba en tratamiento con PGs, dichos autores encuentran que la magnitud de la diferencia entre PIO TAG y PIOcc ($PIO\ TAG - PIOcc$) es mayor en el grupo de pacientes con GPAA que en el grupo control. Sullivan-Mee y col. encuentran resultados similares, aunque en este caso un 73 % del grupo de GPAA estaba en tratamiento tópico con PGs³⁷³. En concordancia con nuestro estudio en el que en la exploración basal hallamos diferencias estadísticamente significativas entre la PIO TAG y la PIOcc, con un menor valor de la PIO TAG, ambos estudios encuentran que la PIO TAG infraestima la PIO en comparación con la PIOcc en pacientes con GPAA, postulando que estos resultados se podrían explicar por una diferente viscoelasticidad corneal de los pacientes con GPAA, por una modificación de las propiedades BMC por el tratamiento con PGs o bien por una combinación de ambas hipótesis. Pero estos estudios incluyen un número reducido de pacientes y no están diseñados para detectar diferencias antes y después de iniciar tratamiento tópico con PGs. Respecto a los estudios que comparan la PIO TAG y la PIOcorvis el número es muy limitado, en pacientes sanos no se han encontrado diferencias³⁷⁵, mientras que en un estudio que incluía 55 pacientes en los que se incluían pacientes sanos y pacientes glaucomatosos sin especificar si estaban siendo tratados con algún fármaco tópico hipotensor tampoco se encontraron diferencias³⁷⁶. El único trabajo que encuentra diferencias entre la PIO TAG y la PIOcorvis es un estudio en el que Smedowski y col³⁷⁷ incluyen 192 ojos con

diferentes patologías, entre ellas 40 ojos con glaucoma. En nuestro estudio nosotros tampoco encontramos diferencias entre la PIO TAG y la PIOcorvis en la exploración basal. Sin embargo, el descenso de PIO tras 3 meses de tratamiento con PGs medido con PIOcorvis sí fue estadísticamente significativo, a diferencia de lo que ocurre cuando dicho descenso es medido con PIO GAT o PIOcc.

Como limitaciones de nuestro estudio cabe destacar que se trata de un análisis intermedio, y por tanto el tamaño muestral es menor al que se calculó inicialmente. También consideramos que sería interesante conocer si los resultados serían los mismos con un periodo de seguimiento mayor y también incluir otros tonómetros diseñados para ser más independientes de las características corneales, como es el caso del TCD.

Consideramos que con el fin de verificar nuestros hallazgos y poder entender el papel que puede jugar el tratamiento con PGs en la modificación de las propiedades BMC y en la precisión de los diferentes métodos tonométricos que disponemos en la actualidad son necesarios un mayor número de estudios.

5. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre la HC en pacientes con GPAA o HTO.

En el presente estudio encontramos un descenso de la PIO TAG y un incremento de la HC tras 6 meses de tratamiento con PGs en pacientes con GPAA o HTO diagnosticados de novo, y que por tanto no habían recibido ningún tratamiento hipotensor ocular previamente. Estos resultados concuerdan con los de estudios previos que sugieren que el descenso terapéutico de la PIO TAG puede inducir un ascenso de la HC, este incremento de la HC se ha observado tanto tras diferentes procedimientos quirúrgicos, como la EPNP³⁶⁷ o la trabeculectomía²⁸⁹,

como tras tratamiento hipotensor ocular tópico¹⁰⁷. La relación existente entre la PIO y las propiedades BMC no es del todo bien conocida; sí existen autores²⁸⁹ que postulan que el descenso de la PIO por sí mismo es capaz de alterar la BMC, justificando esta hipótesis en base a los estudios anteriormente mencionados en los que se encuentra un ascenso de la HC tras el descenso de PIO inducido por diferentes procedimientos quirúrgicos y tratamientos médicos tópicos. Debido a que dichos trabajos analizan los cambios corneales y en la PIO tras distintos de procedimientos, es difícil determinar si cada una de estas opciones modifican en igual medida la HC. Así Iordanidou y col.³⁶⁷ describen un incremento de la HC tras un descenso de PIO inducido quirúrgicamente mediante EPNP, los autores encuentran que la cirugía filtrante produce un ascenso en la HC que se correlaciona con el descenso de la PIO TAG. Agarwald y col¹⁰⁷ en un estudio retrospectivo que analiza cambios en la HC y en la PIO medida mediante ORA tras tratamiento con PGs, encuentran que existe una correlación estadísticamente significativa entre la HC y la PIO medida mediante ORA, de tal forma que a menor PIO mayor es la HC. Hay que destacar que estos autores encuentran que la HC basal se correlaciona con la magnitud del descenso de PIO medido mediante ORA, de forma que una menor HC podría predecir un mayor descenso de PIO inducido por el tratamiento tópico con PGs. Estos resultados concuerdan con los nuestros, ya que encontramos que una mayor HC basal se correlaciona con un menor descenso de PIO inducido por el tratamiento tópico con PGs. Sin embargo, Agarwald y col. sólo analizan la correlación entre la HC y la PIO medida con ORA, que como ya se ha explicado puede diferir con la PIO TAG y más en pacientes glaucomatosos en tratamiento con hipotensores oculares tópicos. En este sentido, en nuestro estudio encontramos que la magnitud de la correlación

entre HC basal y el descenso de PIO difiere si la PIO es evaluada mediante ORA (PIOg) ($p = 0,0001$, $r = 0,51$, $r^2 = 0,26$) o mediante TAG ($p = 0,01$, $r = 0,24$, $r^2 = 0,06$), observándose una correlación débil en el caso de la TAG. Por esta razón creemos que el verdadero valor predictivo de la HC basal en el descenso de PIO TAG inducido por tratamiento tópico con PGs es bajo.

Debido a que en el presente estudio un elevado número de variables analizadas se interrelacionan, y para conseguir un mayor conocimiento de estas correlaciones, decidimos realizar un análisis de regresión múltiple encontrando así que el incremento de HC inducido por el tratamiento tópico con PGs no se correlacionaba con la magnitud del descenso de PIO TAG, ni con la HC basal y sólo se correlaciona significativamente con la PIO TAG basal. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento tópico con PGs produce cambios en la HC no correlacionado directamente con el efecto de la bajada de PIO GAT, por lo que las PGs parecen tener un efecto directo sobre la HC, además del efecto que la bajada de PIO por las PGs puede tener sobre las propiedades BMC. El impacto clínico del conocimiento exacto de la medida en que estos fármacos modifican la córnea puede tener gran importancia ya que puede artefactuar la medida de la PIO por los métodos empleados en la actualidad, y dicha medida tiene una gran importancia para el seguimiento de pacientes glaucomatosos en la clínica diaria. Respecto al posible efecto directo de las PGs sobre la córnea, se ha descrito además de un descenso del ECC⁸⁰, una mayor compresibilidad corneal ante aumentos agudos de la PIO en ojos tratados con PGs²³⁴. Además está descrito que las PGs pueden alterar la densidad queratocítica corneal¹⁰⁰ y producir una remodelación de la matriz extracelular en otras partes del segmento anterior del ojo por activación de los receptores FP por las PGs⁸¹. Y respecto al mecanismo

por el que el descenso de PIO produce un aumento de la HC, una posible explicación es la formulada por Shimmyo³⁶⁸, que explica como unos niveles elevados de PIO producen un estiramiento de las fibras de colágeno que impiden que estas cedan más; de tal forma que la diferencia entre la P1 y la P2, que es la HC, se reduce de manera que cuando la PIO vuelve a su valor normal la HC también lo hace.

En conclusión, el tratamiento tópico con análogos de PGs incrementa la HC, y este incremento no se correlaciona con la magnitud del descenso de PIO TAG. Consideramos que son necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos y aclaren la relación entre las propiedades BMC corneales, la PIO y el tratamiento tópico hipotensor ocular.

6. Estudiar cómo influye el tratamiento con PGs sobre las propiedades biomecánicas corneales medidas con Corvis ST en pacientes con GPAA o HTO

Con los resultados analizados se observa que los ojos de pacientes afectos de GPAA o HTO diagnosticados de novo y tras 6 meses de tratamiento con PGs presentan un cambio estadísticamente significativo de algunos de los parámetros determinados por el Corvis ST. Así como se ha podido ver en el apartado de resultados al mes de tratamiento sólo se detectó un cambio estadísticamente significativo de la PIOcorvis ($p = 0,01$) mientras que no se detectaron cambios estadísticamente significativo en ninguno de los parámetros biomecánicos, posteriormente dicho cambio se mantiene y observamos un cambio precoz (a los tres meses) en los parámetros AT1 ($p = 0,001$), AT2 ($p = 0,001$) y DA ($p = 0,0003$), y en el seguimiento a 6 meses vemos además de un cambio en dichos parámetros

también modificaciones en los siguientes parámetros: AV1 ($p = 0,003$), PD ($p = 0,03$) y CCR ($p = 0,03$).

Destacar que los parámetros en los que hemos detectado cambios estadísticamente significativos incluyen algunos de los que han mostrado en estudios previos tener una mayor repetibilidad y reproducibilidad ²⁶⁶, como la DA, el AT1 y la AT2.

Debido a la reciente comercialización del Corvis ST (2011) el número de estudios realizados con este dispositivo en pacientes glaucomatosos es limitado. En los estudios en los que comparan las córneas de pacientes sanos con las de pacientes afectados de GPAA^{267,268,296} se observa que las córneas de pacientes afectados de GPAA son menos deformables, presentando una primera aplanación más lenta (con una mayor AT1 y AL1 y una menor AV1), una menor concavidad (con una menor DA, y mayor PD) y alcanzando la segunda aplanación de forma más rápida (con un menor AT2 y una mayor AL2 y AV2). Si comparamos los valores medios basales de la DA, el AT1 y el AT2 de nuestro estudio (ya que como hemos comentado previamente son los que presentan una mayor repetibilidad y reproducibilidad), con los de algunos de los estudios mencionados anteriormente en pacientes sanos, vemos que nuestros resultados concuerdan con la menor distensibilidad hallada en pacientes glaucomatosos en la literatura. Así en nuestros resultados comparados con los de Salvetat²⁶⁸ y col, observamos que concuerdan al mostrar nuestros pacientes una menor DA ($0,86 \pm 0,11$ en nuestro estudio vs $1,04 \pm 0,11$ en pacientes sanos), un mayor AT1 ($8,05 \pm 0,70$ en nuestro estudio vs $7,41 \pm 0,40$ en pacientes sanos) y un menor AT2 ($20,31 \pm 0,65$ en nuestro estudio vs $21,41 \pm 0,44$ en pacientes sanos). Por tanto las córneas de los pacientes con GPAA o HTO de nuestro estudio también presentan una menor deformabilidad que las de los pacientes sanos si las comparamos con las de la literatura. Sin

embargo, lo que diferencia nuestro estudio del resto, es que se realiza en pacientes diagnosticados de novo y que por tanto no han recibido tratamiento previo con PGs. Consideramos que analizar las propiedades biomecánicas corneales antes de iniciar ningún tratamiento antiglaucomatoso es un factor importante ya que como se ha descrito en la introducción estos fármacos producen una remodelación de la matriz extracelular⁹⁹ debido a la activación de MPM y un aumento de la densidad queratocitaria corneal¹⁰⁰ que puede condicionar un cambio en las propiedades biomecánicas corneales. Además el presente estudio es un estudio prospectivo que analiza los cambios en los parámetros biomecánicos corneales medidos con Corvis ST previamente al inicio de tratamiento con PGs y con un seguimiento posterior. Estudios previos han analizado el cambio en las propiedades biomecánicas inducido por PGs mediante ORA²⁹⁰, pero, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza estos cambios con Corvis ST. Los ojos de pacientes afectos de GPAA o HTO de nuestro estudio que inician tratamiento con PGs experimentan un descenso significativo del AT1 y un aumento significativo del AT2, DA, AV1, PD y CCR y por lo tanto aumentan su deformabilidad, aunque los valores medios siguen mostrando una menor deformabilidad que las córneas de pacientes sanos de los estudios anteriormente mencionados. Esto sugiere que la diferente deformabilidad corneal medida mediante Corvis ST descrita en pacientes glaucomatosos puede estar influenciada por el tratamiento con PGs.

Se realizó un análisis de regresión múltiple para conocer cómo los cambios descritos en los parámetros proporcionados por en Corvis ST tras seis meses de tratamiento con PGs se correlacionaban con la magnitud del descenso de PIO GAT, PIOcc, PIOg y PIOcorvis. Se encontró una correlación estadísticamente

significativa entre la magnitud del descenso de PIO GAT y el AT1, AT2 y la DA. Sin embargo, el grado de correlación que se encontró fue débil y por lo tanto la magnitud del descenso de PIO GAT no es el único factor que determina el cambio en los parámetros estudiados por Corvis ST, sino que el efecto directo de las PGs podría ser lo que determina el cambios de estos parámetros. Respecto a la magnitud del descenso de PIOcc y del descenso de PIOg se correlacionaron en ambos casos de forma estadísticamente significativa con el AT1, AT2, AV1 y la DA. También en esta ocasión el grado de correlación con estos parámetros fue débil o moderado. Por último, en el caso de la magnitud del descenso de PIO corvis se encontró una fuerte correlación con el AT1 y una correlación moderada con AT2 y DA. Estos resultados indican que cuando se mide la PIO con un aparato que no presenta ninguna compensación o ajuste relacionado con parámetros biomecánicos, como es el caso del TAG, la magnitud del descenso de PIO GAT tras tratamiento con PGs se correlaciona poco con los cambios que se producen en los parámetros biomecánicos estudiados por Cosvis ST y por tanto estos cambios deben estar producidos por cambios inducidos por PGs. Pero si el descenso de PIO se mide con un tonómetro diseñado para compensar los cambios biomecánicos, como es el caso del Corvis ST, esa PIO sí se correlaciona con los parámetros biomecánicos estudiados, por lo que se pudiera deducir que la PIO que tiene más posibilidades de ser la PIO “real” es la PIOcorvis.

Cabe destacar que todos los pacientes incluidos en ambos estudios prospectivos de esta tesis iniciaron tratamiento con el mismo derivado de PGs, en este caso latanoprost (Xalatan 0.005%, Pfizer Inc., New York, NC, USA). Este hecho podría considerarse una limitación. Se decidió que todos los pacientes utilizaran latanoprost, por tratarse del primer derivado de PGs comercializado en España y

por tanto de uso extendido y seguridad demostrada. Además, el latanoprost es uno de los derivados de PGs que menor concentración de prostaglandinas presenta, un 0.005%, y por tanto es el que menos problemas corneales presenta, factor que podría interferir con los resultados analizados. El hecho de encontrar los resultados descritos en esta tesis utilizando uno de los derivados de PGs que menor concentración de las mismas presenta, sugiere que es muy probable que los hallazgos encontrados en nuestros pacientes puedan extrapolarse al resto de derivados de PGs comercializados en España, con una mayor concentración de prostaglandinas, siendo previsible que presenten al menos el mismo efecto.

CONCLUSIONES

Las conclusiones derivadas de esta tesis doctoral son:

1. La PIOg se correlaciona más con la PIOcc que con la PIO GAT en pacientes con GPAA o HTO en tratamiento con hipotensores oculares tópicos.
2. En pacientes con GPAA que no han recibido tratamiento antiglaucomatoso previamente sólo la HC y el ECC presentan correlación con la severidad del daño compimétrico, siendo la HC la que presenta una mayor correlación con la DM. El resto de parámetros estudiados, PIO GAT, PIOg, PIOcc y PIOcorvis, no presentan dicha correlación.
3. En pacientes con GPAA que no han recibido tratamiento antiglaucomatoso previamente la PIOcc es significativamente mayor que la PIO TAG, mientras que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas PIOs en los pacientes con HTO.
4. El descenso de PIO inducido por el tratamiento con PGs en pacientes con glaucoma o HTO es diferente dependiendo del tonómetro usado (GAT, ORA o Corvis ST).
5. El incremento de HC inducido por PGs en pacientes con GPAA o HTO no se correlaciona con la magnitud del descenso de PIO TAG.
6. El tratamiento con PGs en pacientes con GPAA o HTO induce cambios en los siguientes parámetros biomecánicos proporcionados por el Corvis ST: AT1, AT2, AV1, DA, PD, CCR. La magnitud del descenso de PIO GAT tras tratamiento con PGs se correlaciona de una forma débil con los cambios que se producen en los parámetros biomecánicos estudiados por Corvis ST.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schacknow PN & Samples JR. The Glaucoma Book. A practical, evidence based approach to patient care. London: Springer, 2010.
2. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000; 130(4):429-40.
3. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol 1996; 80:389-393.
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. The British journal of ophthalmology. 2006; 90(3):262-7.
5. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ophthalmology. 2014; 121(11):2081-90.
6. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. Archives of ophthalmology. 2004; 122(4):532-8.
7. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. Investigative ophthalmology & visual science. 2006; 47(10):4254-61.
8. Shaikh Y, Yu F, Coleman AL. Burden of undetected and untreated glaucoma in the United States. Am J Ophthalmol. 2014; 158(6):1121-1129.
9. Anton A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. J Glaucoma 2004; 3:371-376.
10. Rylander NR, Vold SD. Cost analysis of glaucoma medications. Am J Ophthalmol. 2008; 145(1):106-13.
11. Alward W. Glaucoma. Los requisitos en Oftalmología. Barcelona: Editorial Harcourt; 2001.
12. Karesh J. Topographic anatomy of the eye: an overview. The intraocular optic nerve. In Tassman, Jaeger, editors. Duane's Ophthalmology CD edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1995.
13. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. Am J Ophthalmol 1995; 120:92-102.

14. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:563-593.
15. Lieberman MF, Maumenee AE, Green WR. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am Ophthalmol* 1976; 82:405-423.
16. Oliveira C, Harizman N, Girkin CA, Xie A, Tello C, Liebmann JM, et al. Axial length and optic disc size in normal eyes. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:37-39.
17. Miglior S, Brigatti L, Velati P, Balestreri C, Rossetti L, Bujtar E, et al. Relationship between morphometric optic disc parameters, sex and axial length. *Curr Eye Res* 1994; 13:119-124.
18. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19:1-40.
19. MA Teus Guezala. Patología del nervio óptico. Textos y atlas. 1ª Ed. Barcelona: MRA; 2004.
20. Broadway DC, Nicolela MT, Drance SM. Nicolela, Drance SM: Optic disk appearances in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999 Jun; (43Suppl 1):S223-243.
21. Spaeth GL. A new classification of glaucoma including focal glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 38 Suppl: S9-17.
22. Gittinger JW, Jr., Miller NR, Keltner JL, Burde RM. Glaucomatous cupping -- sine glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1981;25:383-390.
23. Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1105-1108.
24. Klaver JH, Greve EL, Goslinga H, Geijssen HC, Heuvelmans JH. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:765-770.
25. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999; 106(10):2010-5.
26. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19:1-40.
27. Jonas JB, Sturmer J, Papastathopoulos KI, Meier-Gibbons F, Dichtl A. Optic disc size and optic nerve damage in normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:1102-1105.
28. Nicolela MT, McCormick TA, Drance SM, Ferrier SN, LeBlanc RP, Chauhan BC. Visual field and optic disc progression in patients with different types of optic disc

- damage: a longitudinal prospective study. *Ophthalmology*.2003; 110(11):2178-2184.
29. Nicolela MT, Drance SM, Broadway DC, Chauhan BC, McCormick TA, LeBlanc RP. Agreement among clinicians in the recognition of patterns of optic disk damage in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:836-844.
30. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Optic disc hemorrhages and generalized vascular disease. *J Glaucoma*. 2002; 11(3):226-30.
31. Hendrickx KH, Van den EA, Rasker MT, Hoyng PF. Cumulative incidence of patients with disc hemorrhages in glaucoma and the effect of therapy. *Ophthalmology* 1994; 101:1165-1172.
32. Budenz DL, Beiser JA, Piltz JR, Parrish RK, Anderson DR, Gordonet MO, et al. Detection and predictive value of optic disc hemorrhages in the Ocular Hypertensive Treatment Study. Paper presented at: 76th meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Florida; 2004.
33. Diehl DL, Quigley HA, Miller NR, Sommer A, Burney EN. Prevalence and significance of optic disc hemorrhage in a longitudinal study of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:545-550.
34. Siegner SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. *Ophthalmology* 1996; 103:1014-1024.
35. Martus P, Harder B, Budde WM, Jonas JB. Follow-up examination of eyes with chronic open-angle glaucoma and optic disc hemorrhage. *Ophthalmologe*. 2004 May; 101(5):505-8.
36. Tuulonen A. Asymptomatic minioclusions of the optic disc veins in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1475-1480.
37. Jonas JB, Fernandez MC. Shape of the neuroretinal rim and position of the central retinal vessels in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994; 78:99-102.
38. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19:1-40.
39. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 May; 33(6):2012-8.
40. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Mawson DK, Nieminen H. Diffuse and localized nerve fiber loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:566-571.

41. Jonas JB, Dichtl A. Advances in the assessment of optic disc changes in early glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*.1995; 6(2):61-6.
42. Sommer A, Miller NR, Pollack I, Maumenee AE, George T. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:2149-2156.
43. Jonas JB, Gusek GC, Fernandez MC. Correlation of the blind spot size to the area of the optic disk and parapapillary atrophy. *Am J Ophthalmol* 1991; 111:559-565.
44. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Parapapillary atrophy and retinal vessel diameter in nonglaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2942-2947.
45. Stewart WC, Connor AB, Wang XH. Anatomic features of the optic disc and risk of progression in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73:237-241.
46. Jonas JB. Clinical implications of peripapillary atrophy in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16:84-88.
47. Chowdhury I, Tharakan B, Bhat GK. Current concepts in apoptosis: the physiological suicide program revisited. *Cell Mol Biol Lett*. 2006; 11(4):506-525.
48. Anderson DR. Normal-tension glaucoma (Low-tension glaucoma). *Indian J Ophthalmol* 2011; 59:97-101.
49. Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 85-88.
50. Mi XS, Zhang X, Feng Q, Lo AC, Chung SK, So KF. Progressive retinal degeneration in transgenic mice with overexpression of endothelin-1 in vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2012; 53(8):4842-4851.
51. Anderson DR, Normal Tension Glaucoma Study Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003; 14(2):86-90.
52. Barry CJ, Cooper RL, Eikelboom RH. Optic disc haemorrhages and vascular abnormalities in a glaucoma population. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1997; 25(2):137-144.
53. Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology*. 2012; 119(5):979-86.
54. Glaucoma. *Curso de ciencias básicas y clínicas. Sección 10. American Academy of ophthalmology*. Madrid: Elsevier; 2009.
55. Vorwerk CK, Gorla MS, Dreyer EB. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999;(43 Suppl 1):S142-150.

56. Boyd B, Luntz M. Últimas innovaciones en los glaucomas. Etiología, diagnóstico y tratamiento. Panamá: Highlights of Ophthalmology; 2002.
57. Kymes SM, Kass MA, Anderson DR, Miller JP, Gordon MO. Management of ocular hypertension: a cost-effectiveness approach from the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:997-1008.
58. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. Factors related to the 4-year risk of high intraocular pressure: the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 856-862.
59. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004; 111:1641-1648.
60. Ramakrishnan R, Nirmalan PK, Krishnadas R, Thulasiraj RD, Tielsch JM, Katz J, et al: Glaucoma in a rural population of southern India: the Aravind comprehensive eye survey. *Ophthalmology* 2003; 110: 1484-1490.
61. 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* 2002; 120:714-72.
62. Myron Yanoff MD and Jay S. Duker MD. *Ophthalmology*. 4th Edition. London: Elsevier; 2014.
63. Wilson R, Richardson TM, Hertzmark E, Grant WM. Race as a risk factor for progressive glaucomatous damage. *Ann Ophthalmol* 1985; 17:653-659.
64. Coulehan JL, Helzlsouer KJ, Rogers KD, Brown SI. Racial differences in intraocular tension and glaucoma surgery. *Am J Epidemiol* 1980; 111:759-768.
65. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991; 266:369-374.
66. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al: The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975. *Surv Ophthalmol* 1980; 24:335-610.
67. Kass MA, Becker B. Genetics of primary open-angle glaucoma. *Sight Sav Rev*. 1978 Spring; 48(1):21-8.
68. Shin DH, Becker B, Kolker AE. Family history in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 598-600.

69. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familiar aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(12):1640-5.
70. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014; 311(18):1901-11.
71. Topper JE, Bruebaker RF: "Effects of Timolol, Epinephrine and Acetazolamide on aqueous flow during sleep" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1315.
72. Becker B: "The decline in aqueous secretion and outflow facility with age". *Am J Ophthalmol* 1958; 46: 731.
73. Shields MB. *Textbook of glaucoma*. 4^aEd. Baltimore:Williams&Wilkins;1998.
74. Tripathi RC. Mechanism of the aqueous outflow across the trabecular wall of Schlemm's canal. *Exp Eye Res*. 1971; 11(1):116-21.
75. Zheng Y, Huang G, Huang W, He M. Distribution of central and peripheral corneal thickness in Chinese children and adults: the Guangzhou twin eye study. *Cornea*. 2008 Aug; 27(7):776-81.
76. Dueker DK, Singh K, Lin SC, Fechtner RD, Minckler DS, Samples JR, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2007; 114(9):1779-87.
77. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 17-21.
78. Teus MA, Bolívar G, Alió JL, Lipshitz I. Short-term effect of topical dorzolamide hydrochloride on intrastromal corneal pressure in rabbit corneas in vivo. *Cornea*. 2009; 28(2):206-10.
79. Harasymowycz PJ, Papamtheakis DG, Ennis M, Brady M, Gordon KD; Travoprost Central Corneal Thickness Study Group. Relationship between travoprost and central corneal thickness in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Cornea*. 2007; 26(1):34-41.
80. Panos GD, Konstantinidis A, Mendrinou E, Kozobolis V, Perente I, Gatzoufas Z. Effect of tafluprost 0.0015% on central corneal thickness in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res*. 2013; 38(9):977-82.
81. Gutierrez-Ortiz C, Teus MA, Bolivar G. Short-term effects of latanoprost on anterior chamber depth in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47(11):4856-9.

82. Shen L, Melles RB, Metlapally R, Barcellos L, Schaefer C, Risch N, et al. The Association of Refractive Error with Glaucoma in a Multiethnic Population. *Ophthalmology*. 2016; 123(1):92-101.

83. Greene PR. Mechanical considerations in myopia: relative effects of accommodation, convergence, intraocular pressure, and the extraocular muscles. *Am J Optom Physiol Opt* 1980;57:902-914.

84. Gerber AL, Harris A, Siesky B, Lee E, Schaab TJ, Huck A. Vascular Dysfunction in Diabetes and Glaucoma: A Complex Relationship Reviewed. *J Glaucoma*. 2015; 24(6):474-9.

85. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition. Savona: Publicomm; 2014.

86. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:701-713; discussion 829-730.

87. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:48-56.

88. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(10):1268-7.

89. Jampel HD. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma* 1997; 6(2):133-8.

90. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005; 112:1177-1185.

91. Eisenberg DL, Toris CB, Camras CB. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol* 2002; (47 Suppl 1):S105-115.

92. Sherwood M, Brandt J. Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 2001; (45 Suppl 4):S361-368.

93. Arranz-Marquez E, Teus MA. Relation between axial length of the eye and

hypotensive effect of latanoprost in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004 May; 88(5):635-7.

94. Arranz-Marquez E, Teus MA. Effect of previous argon laser trabeculoplasty on the ocular hypotensive action of latanoprost. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 244(9):1073-6.

95. Teus MA, Arranz-Marquez E, Lucea-Suescun P. Incidence of iris colour change in latanoprost treated eyes. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(10):1085-8.

96. Arranz-Marquez E, Teus MA. Effect of age on the development of a latanoprost-induced increase in iris pigmentation. *Ophthalmology.* 2007; 114(7):1255-8.

97. Arranz-Marquez E, Teus MA, Saornil MA, Mendez MC, Gil R. Analysis of irises with a latanoprost-induced change in iris color. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138(4):625-30.

98. Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Weinreb RN. Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol* 1997; (41 Suppl 2):S53-59.

99. Honda N, Miyai T, Nejima R, Miyata K, Mimura T, Usui T, et al. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 on the ocular surface. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:466-471.

100. Bergonzi C, Giani A, Blini M, Marchi S, Luccarelli S, Staurengi G. Evaluation of prostaglandin analogue effects on corneal keratocyte density using scanning laser confocal microscopy. *J Glaucoma* 2010; 19:617-621.

101. Sagara T, Gatton DD, Lindsey JD, Gabelt BT, Kaufman PL, Weinreb RN. Topical prostaglandin F2alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117(6):794-801.

102. Sen E, Nalcacioglu P, Yazici A, Aksakal FN, Altinok A, Tuna T, et al. Comparison of the effects of latanoprost and bimatoprost on central corneal thickness. *J Glaucoma.* 2008; 17(5):398-402.

103. Gatton DD, Sagara T, Lindsey JD, Gabelt BT, Kaufman PL, Weinreb RN. Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F (2 alpha)-isopropyl ester treatment. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1165-1170.

104. Lindsey JD, Crowston JG, Tran A, Morris C, Weinreb RN. Direct matrix metalloproteinase enhancement of transscleral permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:752-755.

105. Weinreb RN, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Tsukahara S, Lindsey JD. Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2772–2780.
106. Wierzbowska J, Stankiewicz A. [Topical prostaglandins influence over cornea—preliminary report]. *Klin Oczna* 2006; 108:479–481.
107. 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* 2011; 96(2):254-7.
108. Bolívar G, Teus M, Arranz-Marquez E. Effect of acute increases of intraocular pressure on corneal pachymetry in eyes treated with travoprost: an animal study. *Curr Eye Res.* 2011; 36(11):1014-9.
109. Sánchez-Barahona C, Pérez-Crespo A, Bolívar de Miguel G, Teus Guezala MA. “Effect of acute increases of the intraocular pressure on the corneal pachymetry in eyes treated with timolol maleate. An animal study”. In final program: 11th EGS Congress. Nice, France; 2014. P341.
110. Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. *Glaucoma. Medical diagnosis & therapy.* Saunders; 2009.
111. Woodward DF, Krauss AH, Chen J, Lai RK, Spada CS, Burk RM et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol* 2001; (45 Suppl 4):S337-345.
112. Wan Z, Woodward DF, Cornell CL, Fliri HG, Martos JL, Pettit SN, et al. Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:4107-4115.
113. Woodward DF, Krauss AH, Chen J, Liang Y, Li C, Protzman CE, Bogardus A et al. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305:772-785.
114. Matias I, Chen J, De Petrocellis L, Bisogno T, Ligresti A, Fezza F, et al. Prostaglandin ethanolamides (prostamides): in vitro pharmacology and metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309:745-757.
115. Berglund BA, Boring DL, Howlett AC. Investigation of structural analogs of prostaglandin amides for binding to and activation of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in rat brain and human tonsils. *Adv Exp Med Biol* 1999; 469:527-533.

116. Ross RA, Craib SJ, Stevenson LA, Stevenson LA, Pertwee RG, Henderson A, et al. Pharmacological characterization of the anandamide cyclooxygenase metabolite: prostaglandin E2 ethanolamide. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:900-907.
117. Charan NB, Lakshminarayan S. Pulmonary effects of topical timolol. *Arch Intern Med* 1980; 140: 843-844.
118. Schoene RB, Martin TR, Charan NB, French CL. Timolol-induced bronchospasm in asthmatic bronchitis. *JAMA* 1981; 245:1460-1461.
119. Burggraf GW, Munt PW. Topical timolol therapy and cardiopulmonary function. *Can J Ophthalmol* 1980; 15:159-160.
120. Leier CV, Baker ND, Weber PA. Cardiovascular effects of ophthalmic timolol. *Ann Intern Med* 1986; 104:197-199.
121. Van Buskirk EM. Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology* 1980; 87: 447-450.
122. Shore JH, Fraunfelder FT, Meyer SM. Psychiatric side effects from topical ocular timolol, a beta-adrenergic blocker. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 264-267.
123. Lynch MG, Whitson JT, Brown RH, Nguyen H, Drake MM. Topical beta-blocker therapy and central nervous system side effects. A preliminary study comparing betaxolol and timolol. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:908-911.
124. Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology* 1992; 99:1082-1088.
125. Van Buskirk EM. Corneal anesthesia after timolol maleate therapy. *Am J Ophthalmol* 1979; 88:739-743.
126. Reiss GR, Lee DA, Topper JE, Brubaker RF. Aqueous humor flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984; 25(6):776-8.
127. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. *Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas.* 8th Ed: Mosby-Elsevier; 2009.
128. Kass MA, Korey M, Gordon M, Becker B. Timolol and acetazolamide. A study of concurrent administration. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:941-942.
129. Alm A, Widengard I, Kjellgren D, Söderström M, Friström B, Heijl A, et al. Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:12-16.

130. Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. *Surv Ophthalmol* 1996; (41 Suppl 1):S9-18.
131. David R, Spaeth GL, Cleverger CE, Perell HF, Siegel LI, Henry JC, et al. Brimonidine in the prevention of intraocular pressure elevation following argon laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(10):1387-90.
132. Araujo SV, Bond JB, Wilson RP, Moster MR, Schmidt CM, Jr., Spaeth GL. Long term effect of apraclonidine. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:1098-1101.
133. Rosenberg LF, Krupin T, Ruderman J, McDaniel DL, Siegfried C, Karalekas DP et al. Apraclonidine and anterior segment laser surgery. Comparison of 0.5% versus 1.0% apraclonidine for prevention of postoperative intraocular pressure rise. *Ophthalmology* 1995; 102:1312-1318.
134. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:8-14.
135. Konstas AG, Stewart WC, Topouzis F, Tersis I, Holmes KT, Stangos NT. Brimonidine 0.2% given two or three times daily versus timolol maleate 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:729-733.
136. Enyedi LB, Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma. *J AAPOS* 2001; 5:281-284.
137. Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, Nirankari VS. Post-LASIK corneal flap displacement following penetrating keratoplasty for bullous keratopathy. *Cornea* 2005; 24:874-878.
138. Walter KA, Gilbert DD. The adverse effect of perioperative brimonidine tartrate 0.2% on flap adherence and enhancement rates in laser in situ keratomileusis patients. *Ophthalmology* 2001; 108:1434-1438.
139. Becker B, Ley AP. Epinephrine and acetazolamide in the therapy of the glaucomas. *AMJ Ophthalmol*.1958; 45(5):639-43.
140. Tasman W, Jaeger EA. *Duane's ophthalmology* 2008 Edition. LWW; 2008.
141. Sall K. The efficacy and safety of brinzolamide 1% ophthalmic suspension (Azopt) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Surv Ophthalmol* 2000; (44 Suppl 2):S155-162.
142. Ingram CJ, Brubaker RF. Effect of brinzolamide and dorzolamide on aqueous

- humor flow in human eyes. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:292-296.
143. Silver LH. Ocular comfort of brinzolamide 1.0% ophthalmic suspension compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution: results from two multicenter comfort studies. Brinzolamide Comfort Study Group. *Surv Ophthalmol* 2000; (44 Suppl 2):S141-143.
144. Lin SC. Endoscopic and transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2008; 17:238-47.
145. Chen J, Cohn RA, Lin SC, Cortés AE, Alvarado JA. Endoscopic photocoagulation of the ciliary body for treatment of refractory glaucomas. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124:787-96.3.
146. Vila-Arteaga J, Stirbu O, Suriano MM, Vila-Mascarell E. A new technique for diode laser cyclophotocoagulation. *J Glaucoma*. 2014; 23:35-6.4.
147. Saheb H, Ahmed II. Micro-invasive glaucoma surgery: Current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012; 23:96-104.
148. Leydhecker, W., K. Akiyama, and H. Neumann, *Der intraokulare Druck gesunder menschlicher Augen*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1958. 133:662.
149. Armaly MF. The genetic determination of ocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1967; 78:187-192.
150. Levene RZ, Workman PL, Broder SW, Hirschhorn K. Heritability of ocular pressure in normal and suspect ranges. *Arch Ophthalmol* 1970; 84:730-734.
151. Seddon JM, Schwartz B, Flowerdew G. Case-control study of ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:891-894.
152. Armaly MF. On the distribution of applanation pressure. I. Statistical features and the effect of age, sex, and family history of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1965; 73:11-18.
153. David R, Zangwill L, Stone D, Yassur Y. Epidemiology of intraocular pressure in a population screened for glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1987; 71:766-771.
154. Tomlinson A, Phillips CI. Applanation tension and axial length of the eyeball. *Br J Ophthalmol* 1970; 54:548-553.
155. David R, Zangwill LM, Tessler Z, Yassur Y. The correlation between intraocular pressure and refractive status. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1812-1815.
156. Katavisto M. The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1964; Suppl-130.
157. Aref AA. What happens to glaucoma patients during sleep? *Curr Opin*

Ophthalmol.2013; 24(2):162-6.

158. Choi J, Kook MS. Systemic and Ocular Hemodynamic Risk Factors in Glaucoma. Biomed Res Int. 2015; 2015:141905.

159. McMonnies CW. An examination of the relation between intraocular pressure, fundal stretching and myopic pathology. Clin Exp Optom. 2016; 99(2):113-9.

160. Goldmann H, Schmidt T. [Applanation tonometry.]. Ophthalmologica 1957; 134: 221-242.

161. Gros-Otero J, Arruabarrena-Sánchez C, Teus M. Central corneal thickness in a healthy Spanish population. Arch Soc Esp Oftalmol. 2011; 86 (3):73-6.

162. Perkins ES. Hand-held applanation tonometer. Br J Ophthalmol 1965; 49:591-593.

163. Bhan A, Browning AC, Shah S, Hamilton R, Dave D, Dua HS. Effect of Corneal Thickness on Intraocular Pressure Measurements with the Pneumotonometer, Goldmann Applanation Tonometer, and Tono-Pen. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43:1389-1392.

164. Stuckey, G.C. Application of physical principles in the development of tonometry. Clin Experiment Ophthalmol, 2004.32(6):633-6.

165. Kotecha A, White ET, Shewry JM, Garway-Heath DF. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. Br J Ophthalmol. 2005;89(12):1572-5.

166. Kanngiesser HEP, Kniestedt CM, Robert YCAM. Dynamic Contour Tonometry: Presentation of a New Tonometer. J Glaucoma 2005; 14:344-350.

167. Lievens CW, Gunvant P, Newman J, Gerstner M, Simpson C. Effect of Proview self-tonometry on pharmaceutical compliance. Clin Exp Optom, 2006. 89(6):381-5.

168. Troost A, Yun SH, Specht K, Krummenauer F, Schwenn O. Transpalpebral tonometry: reliability and comparison with Goldmann applanation tonometry and palpation in healthy volunteers. Br J Ophthalmol, 2005. 89(3):280-3.

169. Maurice D. The cornea and sclera. New York; 1984.

170. Kaufman PL, Alm A. Adler Fisiología del ojo. 10 ed: Elsevier España; 2003.

171. Martola EL, Baum JL. Central and peripheral corneal thickness. A clinical study. Arch Ophthalmol 1968; 79:28-30.

172. Refractive Surgery (Basic and Clinical Science Course): American Academy of ophthalmology; 2008.

173. Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance.

Invest Ophthalmol Vis Sci 1983; 24:1442-1443.

174. Hogan M, Alvarado J, Weddel E. Histology of the Human Eye. Philadelphia; 1971.

175. 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; 20:738-750.

176. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. I. Types I-IV collagen and laminin. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991; 229:157-163.

177. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. Ophthalmic Res 1986; 18:1-10.

178. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32:2244-2258.

179. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. Exp Eye Res 2004; 78:503-512.

180. Arfa RC.Grayson: Enfermedades de la córnea. 4ª Edición. Madrid: Harcourt Brace de España, S.A; 1999.

181. Villarrubia A. Trasplante del endotelio corneal. Comunicación solicitada 86 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología Madrid, 2010. Mac Line, S.L.

182. Obata H, Tsuru T. Corneal wound healing from the perspective of keratoplasty specimens with special reference to the function of the Bowman layer and Descemet membrane. Cornea 2007; 26:S82-89.

183. Foster CS, Dohlman CH. Smolin and Thoft's the cornea: Scientific foundations and clinical practice. Fourth edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.

184. Melles GR, Eggink FA, Lender F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, et al .A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. Cornea 1998;17: 618-626.

185. Tahsman W, Jaeger EA. Duane's ophthalmology 2006 Edition. LWW; 2006.

186. 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.

187. Thornton SP. A guide to pachymeters. Ophthalmic Surg 1984; 15:993-995.

188. Rapuano CJ, Fishbaugh JA, Strike DJ. Nine point corneal thickness measurements

and keratometry readings in normal corneas using ultrasound pachymetry. *Insight* 1993; 18:16-22.

189. Altinok A, Sen E, Yazici A, Aksakal FN, Oncul H, Koklu G. Factors influencing central corneal thickness in a Turkish population. *Curr Eye Res.* 2007; 32:413-9.

190. Lifshitz T, Levy J, Rosen S, Belfair N, Levinger S. Central corneal thickness and its relationship to the patient's origin. *Eye.* 2006; 20:460-5.

191. Li P, Hu Y, Xu Q, Zhang G, Mai C. Central corneal thickness in adult Chinese. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006; 26:141-4.

192. Landers JA, Billing KJ, Mills RA, Henderson TR, Craig JE. Central corneal thickness of indigenous Australians within Central Australia. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143:360-2.

193. Khachikian SS, Belin MW, Ciolino JB. Intrasubject corneal thickness asymmetry. *J Refract Surg.* 2008; 24(6):606-9.

194. Rüfer F, Schröder A, Bader C, Erb C. Age-related changes in central and peripheral corneal thickness: determination of normal values with the Orbscan II topography system. *Cornea.* 2007; 26:1-5.

195. Lam AK, Douthwaite WA. The corneal-thickness profile in Hong Kong Chinese. *Cornea.* 1998; 17:384-8.

196. Lekskul M, Aimpun P, Nawanopparatskul B, Bumrungsawat S, Trakulmungskijkarn T, Charoenvanichvisit J, et al. The correlations between central corneal thickness and age, gender, intraocular pressure and refractive error of aged 12–60 years old in rural Thai community. *J Med Assoc Thai.* 2005; (88 Suppl 3):S175-9.

197. Haider KM, Mickler C, Oliver D, Moya FJ, Cruz OA, Davitt BV. Age and racial variation in central corneal thickness of preschool and school-aged children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2008; 45:227-33.

198. Ashwin PT, Shah S, Pushpoth S, Wehbeh L, Ilango B. The relationship of central corneal thickness (CCT) to thinnest central cornea (TCC) in healthy adults. *Cont Lens Anterior Eye.* 2009; 32:64-7.

199. Chen MJ, Liu YT, Tsai CC, Chen YC, Chou CK, Lee SM. Relationship between central corneal thickness, refractive error, corneal curvature, anterior chamber depth and axial length. *J Chin Med Assoc.* 2009; 72:133-7.

200. Oliveira C, Tello C, Liebmann J, Ritch R. Central corneal thickness is not related to anterior scleral thickness or axial length. *J Glaucoma.* 2006; 15:190-4.

201. Shimmyo M, Orloff PN. Corneal thickness and axial length. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139:553-4.
202. Pedersen L, Hjortdal J, Ehlers N. Central corneal thickness in high myopia. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005; 83: 539-42.
203. Dimasi DP, Burdon KP, Craig JE. The genetics of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 2009.
204. Lattimore MR Jr, Kaupp S, Schallhorn S, Lewis R 4th. Orbscan pachymetry: implications of repeated measures and diurnal variation analysis. *Ophthalmology.* 1999; 106:977-981.
205. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53:34-43.
206. Emara B, Probst LE, Tingey DP, Kennedy DW, Willms LJ, Machat J. Correlation of intraocular pressure and central corneal thickness in normal myopic eyes and after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1320-1325.
207. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1993; 115:592-596.
208. Rosa N, Cennamo G, Breve MA, La Rana A. Goldmann applanation tonometry after myopic photorefractive keratectomy. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:550-554.
209. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull Math Biol.* 1999; 61:551-72.
210. 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.* 2006; 124:471-6.
211. Chihara E. Assessment of true intraocular pressure: the gap between theory and practical data. *Surv Ophthalmol* 2008;53:203-218.
212. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007; 114:3-9.
213. Francis BA, Varma R, Chopra V, Lai MY, Shtir C, Azen SP. Intraocular pressure, central corneal thickness, and prevalence of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:741-746.
214. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115:85-93.

215. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-1972.
216. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and frequency doubling technology perimetry abnormalities in ocular hypertensive eyes. *Ophthalmology* 2003; 110:1903-1908.
217. Ehlers N. On corneal thickness and intraocular pressure. II. A clinical study on the thickness of the corneal stroma in glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1970; 48:1107-1112.
218. Olsen T. The endothelial cell damage in acute glaucoma. On the corneal thickness response to intraocular pressure. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1980; 58:257-266.
219. McPhee TJ, Bourne WM, Brubaker RF. Location of the stress-bearing layers of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26:869-872.
220. Hennighausen H, Feldman ST, Bille JF, McCulloch AD. Anterior-posterior strain variation in normally hydrated and swollen rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:253-262.
221. Dawson DG, Schmack I, Holley GP, Waring GO 3rd, Grossniklaus HE, Edelhauser HF. Interface fluid syndrome in human eye bank corneas after LASIK: causes and pathogenesis. *Ophthalmology* 2007; 114:1848-1859.
222. Ehlers N, Riise D. On corneal thickness and intraocular pressure: a clinical study on the thickness of the cornea in eyes with retinal detachment. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1967; 45:809-813.
223. Dada T, Konkal V, Tandon R, Singh R, Sihota R. Corneal topographic response to intraocular pressure reduction in patients with vernal keratoconjunctivitis and steroid-induced glaucoma. *Eye* 2007; 21:158-163.
224. Del Buey Sayas MA, Peris Martínez C. *Biomecánica y arquitectura corneal. Monografías SECOIR. Barcelona: Elsevier; 2014.*
225. Sánchez-Barahona C, Bolívar de Miguel G, Teus Guezala MA. "Biomecánica corneal y glaucoma". *Revista española de glaucoma e hipertensión ocular.* 2015; 5(2):286-292.
226. Dowling NE. *Mechanical Behavior of Materials, Engineering Methods for Deformation Fracture and Fatigue. 3rd edition USA: Upper Saddle River, NJ; 2007.*
227. García-Porta N, Fernández P, Queiros A, Salgado-Borges J, Parafita-Mato M,

- González-Méjome JM. Corneal biomechanical properties in different ocular conditions and new measurement techniques. *ISRN Ophthalmol.* 2014; 4: 724546.
228. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Jan; 31(1):146-55.
229. Jue B, Maurice DM. The mechanical properties of rabbit and human cornea. *J Biomech* 1986; 19: 847-853.
230. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe K. Strip extensometry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit and human corneas. *J Biomech Eng* 2002; 14:202-2015.
231. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29(9):1780-5.
232. Detorakis ET, Pallikaris IG. Ocular rigidity: biomechanical role, in vivo measurements and clinical significance. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013; 41(1):73-81.
233. Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, Kounis GA, Tsilimbaris MK. Ocular rigidity in living human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(2):409-14.
234. Bolivar G, Teus MA, Arranz-Marquez E: Effect of acute increases of the intraocular pressure on the corneal pachymetry in eyes treated with travoprost: An animal study. *Curr Eye Res* 2011; 36: 1014-1019.
235. Luce D. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:156-162.
236. Kotecha A, Elshkeikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5337-5347.
237. Laiquzzaman M, Bhojwani R, Cunliffe I, Shah S. Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34:114-118.
238. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3026-3031.

239. Mangouritsas G, Morphis G, Mourtzoukos S, Feretis E. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and nonglaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 2009; 87:901-905.
240. Carbonaro F, Andrew T, Mackey DA, Spector TD, Hammond CJ. The heritability of corneal hysteresis and ocular pulse amplitude: a twin study. *Ophthalmology* 2008; 115:1545-1549.
241. Kida T, Liu JH, Weinreb RN. Effects of aging on corneal biomechanical properties and their impact on 24-hour measurement of intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:567-572.
242. Lim L, Gazzard G, Chan YH, Fong A, Kotecha A, Sim EL. Cornea biomechanical characteristics and their correlates with refractive error in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:3852-3857.
243. Haseltine SJ, Pae J, Ehrlich JR, Shamma M, Radcliffe NM. Variation in corneal hysteresis and central corneal thickness among Black, Hispanic and White subjects. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:626-631.
244. 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; 150:163-168.
245. David VP, Stead RE, Vernon SA. Repeatability of ocular response analyzer metrics: a gender-based study. *Optom Vis Sci* 2013; 90:691-699.
246. Riham S.H.M. Allam, Noha M.M.M. Khalil. Evaluation of sex differences in corneal hysteresis. *Eur J Ophthalmol* 2015; 25 (5): 391-395.
247. Song Y, Congdon N, Li L, Zhou Z, Choi K, Lam DS, et al. Corneal hysteresis and axial length among Chinese secondary school children: the Xichang Pediatric Refractive Error Study (X-PRES) report no. 4. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(5):819-26.
248. Kotecha A, Russell RA, Sinapis A, Pourjavan S, Sinapis D, Garway-Heath DF. Biomechanical parameters of the cornea measured with the Ocular Response Analyzer in normal eyes. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14:11.
249. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, Mantry S. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2006; 29(5):257-62.

250. Luce DA, Taylor D. Reichert Ocular Response Analyzer measures corneal biomechanical properties and IOP. White Paper from Reichert Ophthalmic Instruments Inc. Marzo 2006.
251. Ehrlich JR, Haseltine S, Shimmyo M, Radcliffe NM. Evaluation of agreement between intraocular pressure measurements using Goldmann applanation tonometry and Goldmann correlated intraocular pressure by Reichert's ocular response analyser. *Eye (Lond)* 2010; 24:1555-1560.
252. Lam A, Chen D, Chiu R, Chui W. Comparison of IOP measurements between ORA and GAT in normal Chinese. *Optom Vis Sci* 2007; 84:909-914.
253. Broman AT, Congdon NG, Bandeen-Roche K, Quigley HA. Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma* 2007; 16:581-588.
254. Del Buey. MA. Estudio de la biomecánica corneal. Relación entre las propiedades biomecánicas corneales, determinadas mediante el Anlaizador de respuesta ocular, ORA, y la patología ocular (Tesis doctoral). Zaragoza. Universidad de Zaragoza, 2013.
255. Goebels S, Eppig T, Wagenpfeil S, Cayless A, Seitz B, Langenbucher A. Staging of keratoconus indices regarding tomography, topography, and biomechanical measurements. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159(4):733-8.
256. De Bernardo M, Capasso L, Lanza M, Tortori A, Iaccarino S, Cennamo M, et al. Long-term results of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *J Optom.* 2015; 8(3):180-6.
257. Hallahan KM, Sinha Roy A, Ambrosio R Jr, Salomao M, Dupps WJ Jr. Discriminant value of custom ocular response analyzer waveform derivatives in keratoconus. *Ophthalmology.* 2014; 121(2):459-68.
258. Ventura BV, Machado AP, Ambrósio R Jr, Ribeiro G, Araújo LN, Luz A, Lyra JM. Analysis of waveform-derived ORA parameters in early forms of keratoconus and normal corneas. *J Refract Surg.* 2013; 29(9):637-43.
259. Scheler A, Spoerl E, Boehm AG. Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(6):447-51.
260. Gros-Otero J, Dapena I, Martinez J, Sanchez-Barahona B, Bolivar G, Teus MA. Corneal biomechanical properties after DMEK surgery: a pilot study. Paper presented at: XXXIII Congress of the ESCRS; Barcelona; 2015 Abstract POS-7634.

261. Kucumen RB, Yenerel NM, Gorgun E, Kulacoglu DN, Oncel B, Kohen MC, et al. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34(12):2096-8.
262. Alió JL, Agdeppa MC, Rodríguez-Prats JL, Amparo F, Piñero DP. Factors influencing corneal biomechanical changes after microincision cataract surgery and standard coaxial phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2010.
263. Xu S, Xu A, Tao A, Wang J, Fan F, Lu F. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure in high myopic anisometropia. *Eye Contact Lens.* 2010; 36(4):204-9.
264. Altan C, Demirel B, Azman E, Satana B, Bozkurt E, Demirok A, et al. Biomechanical properties of axially myopic cornea. *Eur J Ophthalmol.* 2012; (22 Suppl 7):S24-8.
265. Hon Y, Lam A. Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. *Optom Vis Science.* 2013; 90(1):e1-8.16.
266. Nemeth G, Hassan Z, Csutak A, Szalai E, Berta A, Modis L Jr. Repeatability of ocular biomechanical data measurements with a Scheimpflug-based noncontact device on normal corneas. *J Refract Surg.* 2013; 29(8):558-63.
267. Reznicek L, Muth D, Kampik A, Neubauer AS, Hirneiss C. Evaluation of a novel Scheimpflug-based non-contact tonometer in healthy subject and patients with ocular hypertension and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(11):1410-4.
268. Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Felletti M, Grasso L, Brusini P. Corneal Deformation Parameters Provided by the Corvis-ST Pachy-Tonometer in Healthy Subjects and Glaucoma Patients. *J Glaucoma.* 2014.
269. Valbon BF, Ambrósio R Jr, Fontes BM, Luz A, Roberts CJ, Alves MR. Ocular biomechanical metrics by CorVis ST in healthy Brazilian patients. *J Refract Surg.* 2014;30(7):468-73.
270. 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.
271. Frings A, Linke SJ, Bauer EL, Druchkiv V, Katz T, Steinberg J. Effects of laser in situ keratomileusis (LASIK) on corneal biomechanical measurements with the Corvis ST tonometer. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9:305-11.

272. Hassan Z, Modis L Jr, Szalai E, Berta A, Nemeth G. Examination of ocular biomechanics with a new Scheimpflug technology after corneal refractive surgery. *Cont Lens Anterior Eye*. 2014; 37(5):337-41.
273. Shen Y, Chen Z, Knorz MC, Li M, Zhao J, Zhou X. Comparison of corneal deformation parameters after SMILE, LASEK, and femtosecond laser-assisted LASIK. *J Refract Surg*. 2014 May;30(5):310-8.
274. Ali NQ, Patel DV, McGhee CN. Biomechanical responses of healthy and keratoconic corneas measured using a noncontact scheimpflug-based tonometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3651-9.
275. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Ortiz C, González-Mesa A, Zanduetta AM, Moreno-Salgueiro A, Germain F. Effect of diabetes mellitus on Corvis ST measurement process. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93(3):e193-8.
276. De Moraes CV, 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.
277. Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, Febraro JL, 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.
278. 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.
279. Prata TS, Lima VC, de Moraes CG, Guedes LM, Magalhães FP, Teixeira SH, et al. Factors associated with topographic changes of the optic nerve head induced by acute intraocular pressure reduction in glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2011; 25(2):201-7.
280. Prata TS, Lima VC, Guedes LM, Biteli LG, Teixeira SH, de Moraes CG, et al. Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012; 40(7):682-8.
281. Girard MJ, Dupps WJ, Baskaran M, Scarcelli G, Yun SH, Quigley HA, et al. Translating ocular biomechanics into clinical practice: current state and future prospects. *Curr Eye Res*. 2015; 40(1):1-18.
282. Bueno-Gimeno, Gene-Sampedro A, Piñero-Llorens DP, Lanzagorta-Aresti A, España-Gregori E. Corneal biomechanics, retinal nerve fiber layer, and optic disc in

- children. *Optom Vis Sci.* 2014; 91(12):1474-82.
283. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. 45(9):3118-21.
284. Herndon LW. Measuring intraocular pressure-adjustments for corneal thickness and new technologies. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006; 17(2):115-9.
285. Mandalos A, Anastasopoulos E, Makris L, Dervenis N, Kilintzis V, Topouzis F. Inter-examiner reproducibility of ocular response analyzer using the waveform score quality index in healthy subjects. *J Glaucoma* 2013; 22:152-155.
286. 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 Jan 12.
287. Morita T, Shoji N, Kamiya K, Fujimura F, Shimizu K. Corneal biomechanical properties in normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:48-53.
288. Ang GS, Bochmann F, Townend J, Azuara-Blanco A. Corneal biomechanical properties in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 2008; 17:259–262.
289. Sun L, Shen M, Wang J, Fang A, Xu A, Fang H, et al. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:1061-1066.
290. Bolívar G, Sánchez-Barahona C, Teus M, Castejón MA, Paz-Moreno-Arrones J, Gutiérrez-Ortiz C, Mikropoulos DG. Effect of topical prostaglandin analogues on corneal hysteresis. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(6).
291. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA.. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:868-875.
292. Anand A, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:6514-6518.
293. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013; 120:1533-1540.

294. Chee RI, Silva FQ, Ehrlich JR, Radcliffe NM. Agreement of flicker chronoscopy for structural glaucomatous progression detection and factors associated with progression. *Am J Ophthalmol* 2013; 155:983-990.
295. Tian L, Wang D, Wu Y, Meng X, Chen B, Ge M, et al. Corneal biomechanical characteristics measured by the CorVis Scheimpflug technology in eyes with primary open-angle glaucoma and normal eyes. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94(5):317-84.
296. Leung CK, Ye C, Weinreb RN. An ultra-high-speed Scheimpflug camera for evaluation of corneal deformation response and its impact on IOP measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(4):2885-92.
297. Correia FF, Ramos I, Roberts CJ, Steinmueller A, Krug M, Ambrósio Jr R. Impact of chamber pressure and material properties on the deformation response of corneal models measured by dynamic ultra-high-speed Scheimpflug imaging. *Arq Bras Oftalmol.* 2013; 76(5):278-81.
298. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Influence of dorzolamide on corneal endothelium. *Jpn J Ophthalmol.* 2003; 47(2):129-33.
299. Sawada A, Yamamoto T, Takatsuka N. Randomized crossover study of latanoprost and travoprost in eyes with open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250 (1):123-9.
300. Sánchez-Barahona C, Bolívar G, Mikropoulos DG, Teus M.A. Effect of acute increases of the intraocular pressure on the corneal pachymetry in eyes treated with timolol maleate. *Open. Ophthalmol J.* 2018; 12(1):114-121.
301. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983; 95:673-691.
302. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24(1):39-73.
303. Sigal IA, Flanagan JG, Ethier CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(11):4189-99.
304. Sigal IA. Interactions between geometry and mechanical properties on the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(6):2785-95.

305. Norman RE, Flanagan JG, Sigal IA, Rausch SM, Tertinegg I, Ethier CR. Finite element modeling of the human sclera: influence on optic nerve head biomechanics and connections with glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011;93(1):4-12.
306. Girard MJ, Downs JC, Burgoyne CF, Suh JK. Peripapillary and posterior scleral mechanics, part I: development of an anisotropic hyperelastic constitutive model. *J Biomech Eng.* 2009; 131(5):051011.
307. Girard MJ, Downs JC, Bottlang M, Burgoyne CF, Suh JK. Peripapillary and posterior scleral mechanics--part II: experimental and inverse finite element characterization. *J Biomech Eng.* 2009; 131(5):051012.
308. Yan DB, Coloma FM, Metheerairut A, Trope GE, Heathcote JG, Ethier CR. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 1994; 78(8):643-8.
309. Sigal IA, Grimm JL, Jan NJ, Reid K, Minckler DS, Brown DJ. Eye-specific IOP-induced displacements and deformations of human lamina cribrosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(1):1-15.
310. Yang H, Downs JC, Bellezza A, Thompson H, Burgoyne CF. 3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: prelaminar neural tissues and cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(11):5068-84.
311. Sigal IA, Flanagan JG, Lathrop KL, Tertinegg I, Bilonick R. Human lamina cribrosa insertion and age. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(11):6870-9.
312. Yang H, Williams G, Downs JC, Sigal IA, Roberts MD, Thompson H, Burgoyne CF. Posterior (outward) migration of the lamina cribrosa and early cupping in monkey experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(10):7109-21.
313. Inoue R, Hangai M, Kotera Y, Nakanishi H, Mori S, Morishita S, et al. Three-dimensional high-speed optical coherence tomography imaging of lamina cribrosa in glaucoma. *Ophthalmology.* 2009; 116:214-22.
314. Rebolleda G, Muñoz Negrete FJ. Enhanced Depth Imaging- optical coherence tomography technique and the lamina cribrosa in glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2014; 89(4):133-5.
315. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Kim H. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2013; 120(3):553-9.

316. Park HY, Shin HY, Jung KI, Park CK. Changes in the lamina and prelamina after intraocular pressure reduction in patients with primary open-angle glaucoma and acute primary angle-closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55:233-9.
317. Reis AS, O'Leary N, Stanfield MJ, Shuba LM, Nicolela MT, Chauhan BC. Laminal displacement and prelaminal tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53:5819-26.
318. Barrancos C, Rebolleda G, Oblanca N, Cabarga C, Munoz-Negrete FJ. Changes in lamina cribrosa and prelaminal tissue after deep sclerectomy. *Eye.* 2014; 28: 58-65.
319. Kim DY, Werner JS, Zawadzki RJ. Complex conjugate artifact-free adaptive optics optical coherence tomography of in vivo human optic nerve head. *J Biomed Opt.* 2012; 17(12):126005.
320. Nadler Z, Wang B, Wollstein G, Nevins JE, Ishikawa H, Kagemann L, et al. Automated lamina cribrosa microstructural segmentation in optical coherence tomography scans of healthy and glaucomatous eyes. *Biomed Opt Express.* 2013; 24:2596-608, 4.
321. Wang B, Nevins JE, Nadler Z, Wollstein G, Ishikawa H, Bilonick RA, et al. In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54:8270-4.
322. Khawaja AP, Chan MP, Broadway DC, Garway-Heath DF, Luben R, Yip JL, et al. Corneal biomechanical properties and glaucoma-related quantitative traits in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(1):117-24.
323. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KC, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(8):3262-8.
324. 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.
325. 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.

326. Lanzagorta Aresti A. Modificación de la histéresis corneal y de su influencia en la cirugía de glaucoma y en la biomecánica del nervio óptico (Tesis doctoral). Valencia: Universidad de Valencia.2013.
327. Foster CS, Yamamoto GK. Ocular rigidity in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 802-806.
328. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res* 1980; 31: 435-441.
329. Rabinowits YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297-319.
330. Fontes BM, Ambrósio R Jr, Jardim D, Velarde GC, Nosé W. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. *Ophthalmology*. 2010; 117(4):673-9.
331. Kirwan C, O'Malley D, O'Keefe M. Corneal hysteresis and corneal resistance factor in keratoectasia: findings using the Reichert ocular response analyzer. *Ophthalmologica*. 2008; 222(5):334-7.
332. Galletti JG, Pfortner 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.
333. Del Buey MA, Cristobal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Corneal biomechanical properties in normal, regular astigmatic, and keratoconic eyes. *J Emetropia* 2011; 2:3-8.
334. Cohen EJ, Myers JS. Keratoconus and normal-tension glaucoma: a study of the possible association with abnormal biomechanical properties as measured by corneal hysteresis. *Cornea*. 2010; 29(9):955-70.
335. 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.
336. 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.
337. Hager A, Loge K, Füllhas MO, Schroeder B, Grossherr M, Wiegand W. Changes in corneal hysteresis after clear corneal cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(3):341-6.

338. Deol M, Ehrlich JR, Shimmyo M, Radcliffe NM. Association between corneal hysteresis and the magnitude of intraocular pressure decrease after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2015; 41(6):1176-81.
339. Yenerel NM, Kucumen RB, Gorgun E. Changes in corneal biomechanics in patients with keratoconus after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2010; 29:1247-51.
340. Hosny M, Hassaballa MA, Shalaby A. Changes in corneal biomechanics following different keratoplasty techniques. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5:767-70.
341. Acar BT, Akdemir MO, Acar S. Corneal biomechanical properties in eyes with no previous surgery, with previous penetrating keratoplasty and with deep anterior lamellar keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol.* 2013; 57:85-9.
342. Martínez MJ, Sánchez-Barahona C, Bolívar G, Zafrilla R. Efecto de la cirugía de catarata sobre la histeresis corneal. Paper presented at: 91 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Sevilla; 2015.CL 49.
343. 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.
344. Brandt JD, Casuso LA, Budenz DL. Markedly increased central corneal thickness: an unrecognized finding in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(2):348-50.
345. Singh B, Mohamed A, Chaurasia S, Ramappa M, Mandal AK, Jalali S, et al. Clinical manifestations of congenital aniridia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014; 51(1):59-62.
346. Singh B, Mohamed A, Rodero Sánchez A, Avilés Rogel F. Cirugía de glaucoma mediante implante XEN45® en paciente con aniridia congénita. Paper presented at: 10° Congreso SEG. Madrid; 2015.
347. Gronskov K, Rosenberg T, Sand A, Brøndum-Nielsen K. Mutational analysis of PAX6: 16 novel mutations including 5 missense mutations with a mild aniridia phenotype. *Eur J Hum Genet.* 1999; 7(3):274-286.
348. Blixt A, Mahlapuu M, Aitola M, Pelto-Huikko M, Enerbäck S, Carlsson P. A forkhead gene, FoxE3, is essential for lens epithelial proliferation and closure of the lens vesicle. *Genes Dev.* 2000 Jan 15; 14(2):245-254.
349. Dimasi DP, Burdon KP, Hewitt AW, Savarirayan R, Healey PR, Mitchell P, et al. Candidate gene study to investigate the genetic determinants of normal variation in central corneal thickness. *Mol Vis.* 2010; 16:562-9.

350. Paz Moreno J. La paquimetría corneal en situaciones especiales. La aniridia. Presented at: 5th Congress ASETCIRC. Madrid; 2014.
351. Moshirfar M, McCaughey MV, Reinstein DZ, Shah R, Santiago-Caban L, Fenzl CR. Small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg.* 2015; 41(3):652-65.
352. Reinstein DZ, Carp GI, Archer TJ, Gobbe M. Outcomes of small incision lenticule extraction (SMILE) in low myopia. *J Refract Surg.* 2014;30(12):812-8.
353. Park HJ, Uhm KB, Hong C. Reduction in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:303-309.
354. Shemesh G, Man O, Michaeli A, Varssano D, Lazar M. Pressure phosphene tonometry versus Goldmann applanation tonometry for measuring intraocular pressure before and after LASIK. *J Refract Surg.* 2007;23(4):405-9.
355. Schallhorn JM, Schallhorn SC, Ou Y. Factors that influence intraocular pressure changes after myopic and hyperopic LASIK and photorefractive keratectomy: a large population study. *Ophthalmology.* 2015; 122(3):471-9.
356. Roberts C. The cornea is not a piece of plastic. *J Refract Surg.* 2000; 16(4):407-13. Review.
357. Shimmura S1, Yang HY, Bissen-Miyajima H, Shimazaki J, Tsubota K. Posterior corneal protrusion after PRK. *Cornea.* 1997; 16(6):686-8.
358. Navas A, Ariza E, Haber A, Fermón S, Velázquez R, Suárez R. Bilateral keratectasia after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2007; 23(9):941-3.
359. Franco S, Lira M. Biomechanical properties of the cornea measured by the Ocular Response Analyzer and their association with intraocular pressure and the central corneal curvature. *Clin Exp Optom.* 2009; 92(6):469-75.
360. Shin J, Kim TW, Park SJ, Yoon M, Lee JW. Changes in biomechanical properties of the cornea and intraocular pressure after myopic laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser for flap creation determined using ocular response analyzer and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma.* 2015; 24(3):195-201.
361. 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.
362. Remy M, Kohnen T. Corneal ectasia after femtosecond laser-assisted small-incision lenticule extraction in eyes with subclinical keratoconus/forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2015; 41(7):1551-2.

363. Agca A, Ozgurhan EB, Demirok A, Bozkurt E, Celik U, Ozkaya A, et al. Comparison of corneal hysteresis and corneal resistance factor after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: a prospective fellow eye study. *Cont Lens Anterior Eye*. 2014; 37(2):77-80.
364. Pedersen IB, Bak-Nielsen S, Vestergaard AH, Ivarsen A, Hjortdal J. Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(8):1329-35.
365. 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.
366. 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*. 2006; 47(10):4410-4.
367. Iordanidou V, Hamard P, Gendron G, Labbé A, Raphael M, Baudouin C. Modifications in corneal biomechanics and intraocular pressure after deep sclerectomy. *J Glaucoma* 2010; 19(4):252-256.
368. Shimmyo M. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(4):623.
369. Rogowska ME, Iskander DR. Corneal deformation dynamics in normal and glaucoma patients utilizing scheimpflug imaging. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015:6261-4.
370. Ouyang PB, Li CY, Zhu XH, Duan XC. Assessment of intraocular pressure measured by Reichert Ocular Response Analyzer, Goldmann Applanation Tonometry, and Dynamic Contour Tonometry in healthy individuals. *Int J Ophthalmol*. 2012; 5(1):102-7.
371. Ehrlich JR, Radcliffe NM, Shimmyo M. Goldmann applanation tonometry compared with corneal-compensated intraocular pressure in the evaluation of primary open-angle Glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2012;12:52
372. Costin BR, Fleming GP, Weber PA, Mahmoud AM, Roberts CJ. Corneal biomechanical properties affect Goldmann applanation tonometry in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2014; 23(2):69-74.
373. Sullivan-Mee M, Gerhardt G, Halverson KD, Qualls C. Repeatability and reproducibility for intraocular pressure measurement by dynamic contour, ocular

- response analyzer, and goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma*. 2009; 18(9):666-73.
374. Forchheimer I, de Moraes CG, Teng CC, Folgar F, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Baseline mean deviation and rates of visual field change in treated glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2011; 25(5):626-32.
375. Bañeros-Rojas P, Martínez de la Casa JM, Arribas-Pardo P, Berrozpe-Villabona C, Toro-Utrera P, García-Feijó J. Concordancia entre la tonometría de Goldmann, Icare Pro y Corvis ST. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2014; 89(7):260-4.
376. Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, Sun X. A new tonometer--the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(1):659-65.
377. Smedowski A, Weglarz B, Tarnawska D, Kaarniranta K, Wylegala E. Comparison of three intraocular pressure measurement methods including biomechanical properties of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(2):666-73.